

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 123 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 78 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoisia, kolmionmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, halkaisijaltaan 8,5 mm, yhdellä puolella merkintä ”GSP” ja toisella merkintä ”150”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka painavat 17 – < 22 kg ja joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

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

Hepatiitti B -infektio

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kroonista hepatiitti B -infektiota sairastaville 6 – < 12-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka painavat 17 – < 22 kg ja joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttää aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin alaniiniaminotransferaasitasoista (ALAT), tai kohtalaisen tai vaikean tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö. Pediatriksen potilaiden lääkityksen aloittamista koskevaa päätöksentekoa käsitellään kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Suositeltu annos HIV-1-tartunnan ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 6 – < 12-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka painavat 17 – < 22 kg ja pystyvät nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja, on yksi 123 mg:n tabletti kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Viread 163 mg ja 204 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvetot sisältävät tietoja sellaisten 6 – < 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoidosta, jotka painavat 22 – < 28 kg sekä 28 – < 35 kg vastaavasti.

Viread on saatavana myös 33 mg/g rakeina käytettäväksi HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 2 – < 12-vuotiaille pediatriksille potilaille, jotka painavat < 17 kg tai jotka eivät pysty nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja. Ks. Viread 33 mg/g rakeiden valmisteyhteenveto.

Pediatristen potilaiden hoitopäätöksen tulee perustua potilaan tarpeiden huolelliseen harkintaan ja voimassaoleviin pediatriisiin hoito-ohjeisiin ottaen huomioon myös lähtötason histologisten tietojen arvo. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppression hyötyjä on punnittava suhteessa pitkittyneen hoidon riskeihin, joita ovat esimerkiksi resistentin hepatiitti B -viruksen ilmaantuminen sekä luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyvät epävarmuustekijät (ks. kohta 4.4).

Seerumin ALAT-arvon on oltava pysyvästi kohonnut vähintään 6 kuukauden ajan ennen sellaisten pediatristen potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, joka johtuu maksasairaudesta ilman vajaatoimintaa, ja vähintään 12 kuukauden ajan ennen sellaisten potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

Hoidon kesto pediatriksilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

Hoidon optimaalinen kesto ei ole tiedossa. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBe-serokonversion vahvistamisen jälkeen (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon lopettamista voidaan harkita myös, kun on saavutettu vakaa virologinen suppressio (kesto vähintään kolme vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja seurataan säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen mahdollisen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleenarviointia, jotta vahvistetaan, että valitun hoidon jatkaminen on edelleen potilaan kannalta tarkoituksenmukaista.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Viread-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteiden ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteiden ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos Viread 123 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV ja hepatiitti B -virus (HBV), näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

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

Hepatiitti B

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuasiin

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa.

Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla

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

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä. Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreittein, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Viread voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

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

Maksasairaus

Tenofoviiri ja tenofoviiridisoproksiili eivät metaboloitu maksaentsyymien vaikutuksesta. Farmakokineettinen tutkimus on suoritettu aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Näillä potilailla ei havaittu merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia (ks. kohta 5.2).

Hepatiitin paheneminen

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

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

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

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

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

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

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

Osteonekroosi

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

Apuaineet

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemytimishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosiini

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

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

Taulukko 1: Tenofoviiridisopoksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40-60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Adefoviiridipivoksiili	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä lopinaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan pienentävän velpatasviiriin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä efavirentsia sisältävien hoitojen samanaikainen käyttö ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

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

¹ Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

³ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoproksiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imeväiselle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoproksiilia sen lisäksi, että imeväiselle annetaan B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoproksiilia (245 mg) kerran päivässä raskausviikoista 28–32 alkaen siihen asti, että synnytyksestä oli kulunut 1–2 kuukautta. Naisten ja heidän lastensa seuranta kesti enintään 12 kuukautta synnytyksen jälkeen. Näistä tuloksista ei ole käynyt ilmi turvallisuussignaleja.

Imetys

Hepatiitti B:tä sairastava äiti voi yleensä imettää lastaan, jos lapsi on saanut vastasyntyneenä asianmukaista hoitoa hepatiitti B:n ehkäisemiseksi.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, ja rintamaidon välityksellä tapahtuvan imeväisen altistuksen katsotaan olevan merkityksetön. Vaikka pitkäaikaistietoja on vain vähän, rintaruokituilla imeväisillä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, ja äidit, joilla on HBV-tartunta ja jotka käyttävät tenofoviiridisoproksiilia, voivat imettää.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HBV:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin 4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft Gaultin kaavaa) tai 3,9 ml/min/1,73 m² (käytettäessä MDRD-kaavaa [modification of diet in renal disease]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli 1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft Gaultin kaavaa) ja 0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

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

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl viikkoon 48 mennessä; tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjen ryhmien ja entekaviiriryhmän välillä ei ollut merkitseviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen tutkittavista 16 % (7/45) tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä, 4 % (2/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiria saaneiden ryhmässä ei sietänyt hoitoa. 13 %:lla (6/45) tutkittavista tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä, 13 %:lla (6/45) tutkittavista emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 9 %:lla (2/22) tutkittavista entekaviiria saaneiden ryhmässä todettiin vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaattiarvo, joka oli < 2 mg/dl.

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

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

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

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

Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	hypokalemia ¹
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
<i>Ruuan sulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen ³
Melko harvinaiset:	rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1,2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

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

³ Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia koskevista, HBV-infektiopotilailla tehdyistä eri kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä,

kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Pediatriset potilaat

HIV-1

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 311 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat 70–90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista

kolmella eGFR laski kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviiridisoproksiilin käyttö keskeytettiin.

Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 – < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviiridisoproksiilia saaneilla tutkittavilla BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla tutkittavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Potilailla, joilla oli sekä HIV- että HBV-infektio samanaikaisesti, esiintyi kliinisiä ja laboratoriokokeisiin perustuvia näkyviä merkkejä hepatiitista tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin fumaraattisuola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun

päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepäävissä perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β , ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyyseissä.

HIV:iä koskevat tiedot

HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratoriokannan HIV-1_{IIIB} 50 % estoon (EC_{50}), on 1-6 $\mu\text{mol/l}$ lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV_{BaL}:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC_{50} on 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 soluissa.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivisainekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/ mm^3 , plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 $\log_{10}$ kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja

18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

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

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log₁₀ kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log₁₀ kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

HBV:tä koskevat tiedot

Antiviraalinen aktiivisuus HBV:tä vastaan in vitro: Tenofoviirin antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan *in vitro* arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC₅₀-arvot olivat 0,14–1,5 µmol/l, ja CC₅₀ (50-prosenttinen sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

Resistenssi: HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi, ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrityksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7–3,4-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V -mutaatioita, osoittivat 0,6–6,9-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9–10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaation sisältävät virukset säilyivät herkkinä tenofoviirille EC₅₀-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho

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

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

Alla olevassa taulukossa 3 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoprosiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin

aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin 266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli täydellinen hoitovaste (määriteltynä HBV DNA –tasoksi < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannukseksi Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista). Hoitoon tenofoviiridisoproksiiliin 245 mg:n annoksella liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna hoitoon adefoviiridipivoksiiliin 10 mg:n annoksella. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määriteltynä vähintään 2 pisteen parannukseksi Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

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

Taulukko 3: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisilla ja HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 48

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

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiiliin < 0,05.

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n ja määrittelyn toteamisrajan (limit of detection, LOD) välillä.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan. n/a = ei oleellinen.

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

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoprosiilille oli samankaltainen potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin nukleosidihoitoa (n = 51), ja potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa (n = 375), sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidihoitoa saaneesta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % aiemmin nukleosidihoitoa saaneista potilaista ja 69 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa, saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidihoitoa aiemmin saaneista potilaista ja 88 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa, saavutti HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

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

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

Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

Parametri ^a	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)											
	245 mg tenofoviiri-disoprosiili n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 125					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%) HBeAg:n häviäminen/se rokonversio HBsAg:n häviäminen/se rokonversio	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 1/1 ⁿ	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0 ^k	ei oleelinen 1/1 ⁿ	ei oleelinen 1/1 ⁿ

^a Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikkoon 384 asti.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^g 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^k Yksi tämän ryhmän potilas tuli HBsAg-negatiiviseksi ensimmäistä kertaa viikon 240 käynnillä ja jatkoi tutkimuksessa tietojen keräämisen lopetushetkellä. Potilaan HBsAg:n häviäminen vahvistettiin kuitenkin lopullisesti seuraavalla käynnillä.

^l 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁿ Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoprosiili).

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

n/a = ei oleellinen.

Taulukko 5: Tehoparametrit HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
Parametri ^a	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg:n häviäminen/serokonversio	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg:n häviäminen/serokonversio	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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-ITT).

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^l Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Parittaiset lähtötilanteen ja viikon 240 maksabiopsian tiedot olivat saatavissa 331/489 potilaalta, jotka jatkoivat tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 viikolla 240 (ks. alla taulukko 6).

95 prosentilla potilaista (225/237), joilla ei ollut kirroosia lähtötilanteessa, ja 99 prosentilla potilaista (93/94), joilla oli kirroosi lähtötilanteessa, ei tapahtunut fibroosissa muutosta eikä paranemista (Ishakin fibroosin pisteytys). 94 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa kirroosi (Ishakin fibroosin pisteytys: 5–6), 26 prosentilla (24) ei tapahtunut muutosta Ishakin fibroosin pisteytyksessä ja 72 prosentilla (68) ilmeni kirroosin regressio viikkoon 240 mennessä, mihin liittyi Ishakin fibroosin pisteytyksen aleneminen vähintään 2 pisteellä.

Taulukko 6: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisilla ja HBeAg-positiivisilla tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen

	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 250 ^c	10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 125 ^d	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 176 ^c	10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90 ^d
Histologinen vaste ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin tenofoviiridisoproksiiliin 245 mg:n annoksella aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log₁₀ kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytettävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon tenofoviiridisoproksiiliin 245 mg:n annoksella liittyi seerumin HBV DNA -arvon keskimääräinen muutos lähtötasosta -5,74 log₁₀ kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

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

245 mg tenofoviiridisoproksiiliin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA $\geq$ 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliinryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiili-hoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -määrä ei ollut todettavissa (< 169 kopiota/ml [$<$ 29 IU/ml]; Roche Cobas TaqMan -HBV -määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritetun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)

Tutkimus GS-US-174-108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiri-disoproksiiliin (n = 45) ja entekaviirin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiili-resistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset

turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittatapahtuman vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

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

Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoiduilla potilailla viikolla 48

Parametri	Tutkimus 174-0108		
	245 mg tenofoviiri-disoproksiili (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg / tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
Tutkittava ei sietänyt hoitoa (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasosta n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Keskimääräinen muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä	-0,8	-0,9	-1,3
Keskimääräinen muutos lähtötasosta MELD-pisteytyksessä	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-arvo verrattaessa tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

^b p-arvo verrattaessa tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA $\geq 1\,000$ IU/ml) ja

genotyyppistä näyttää lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista tutkittavaa ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmään 139 aikuista tutkittavaa. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % tutkittavista oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT'in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 tutkittavalla 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 tutkittavalla 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoidon jälkeen 115 tutkittavalla 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 tutkittavalla 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 tutkittavalla 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 tutkittavalla 65:sta (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla tutkittavilla, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään, 13 tutkittavalla 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 tutkittavalla 68:sta (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista kahdella tutkittavalla esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei anti-HBs-serokonversiota. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetulla tutkittavalla esiintyi HBsAg:n häviäminen ja 2:lla näistä 5:stä esiintyi anti-HBs-serokonversio.

Kliininen resistenssi

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

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

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyyppianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoprosiilihaarassa 5 tutkittavalle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä tutkittavista.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli > 400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoprosiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana oli kyseisillä potilailla saatavana 2 tutkittavalta 4:stä. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) 52 potilasta (mukaan lukien 6 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoprosiilia

enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48 (n = 6), viikolla 72 (n = 5), viikolla 96 (n = 4), viikolla 144 (n = 2) ja viikolla 192 (n = 3), arvioitiin genotyyppi. 54 potilasta (mukaan lukien 2 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutettua plasebohoitoa 72 viikon ajan, minkä jälkeen 52/54 potilasta sai tenofoviiridisoprosiilia (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 96 (n = 17), viikolla 144 (n = 7) ja viikolla 192 (n = 8), arvioitiin genotyyppi. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoprosiilihoitoa sokkoutetusti saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasolla ja hoidon aikana potilaista, jotka siirtyivät avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon sokkoutetusta tenofoviiridisoprosiilihoidosta (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) tai plaseboidosta (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) vähintään 48 viikon sokkoutetun hoidon jälkeen ja joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, oli saatavana 12:lle 16 potilaasta viikolla 96, 4:lle 6 potilaasta viikolla 144 ja 4:lle 4 potilaasta viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikoilla 48, 96, 144 tai 192.

Pediatriset potilaat

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

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

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

BMD-arvon laskua on ilmoitettu pediatrisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilihoitoa tai stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa, keskimääräinen lannerangan BMD Z-pistemäärä oli vastaavasti -1,034 ja -0,498 ja keskimääräinen koko kehon BMD Z -pistemäärä -0,471 ja -0,386 lähtötasolla. Tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) olivat vastaavasti lannerangan BMD Z-pistemäärässä 0,032 ja 0,087 ja koko kehon BMD Z-pistemäärässä -0,184 ja -0,027.

Keskimääräinen lannerangan luumassan lisääntymisen osuus viikolla 48 oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä. Koko kehon luumassan kasvu oli pienempi tenofoviiridisoprosiiliryhmässä verrattuna stavudiini- tai tsidovudiiniryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoprosiililla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja ei yhdelläkään stavudiinilla tai tsidovudiinilla hoidetulla henkilöllä esiintyi merkittävä (> 4 %) lannerangan BMD:n aleneminen viikolla 48. Lannerangan BMD Z-pistemäärä laski -0,012 ja koko kehon pistemäärä -0,338 niillä 64 henkilöllä, joita hoidettiin tenofoviiridisoprosiililla 96 viikkoa. BMD Z -pisteitä ei säädetty pituuden ja painon mukaan.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatriisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon (tenofoviiridisoprosiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT ($\geq 2 \times$ yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoprosiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoprosiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferonipohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoprosiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli vastaavanlainen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoprosiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plaseboryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoprosiilihoitoa (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (41,7 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8:

Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) ^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)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD) ^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)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = ei oleellinen

a BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

b Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Tutkimukseen GS-US-174-0144 osallistui 89 kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavaa HBeAg-negatiivista ja -positiivista 2 – < 12-vuotiaasta potilasta, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia enimmäisannoksella 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran vuorokaudessa 48 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA > 10⁵ kopiota/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonnessa. 77 %:lla (46/60) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 7 %:lla (2/29) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. 66 %:lla (38/58) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). 25 % (14/56) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 24 % (7/29) plaseboryhmän potilaista saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 48. Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vastaavanlainen aiemmin

hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla siten, että aiemmin hoitamattomista tutkittavista 76 %:lla (38/50) ja aiemmin hoidetuista 80 %:lla (8/10) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli samanlainen myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, verrattuna potilaisiin, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-positiivisia. HBeAg-positiivisista 77 %:lla (43/56) ja HBeAg-negatiivisista 75,0 %:lla (3/4) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. HBV-genotyyppien jakautuminen lähtötilanteessa oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintymistiheydet olivat pienemmät ja keskenään samanlaiset (kumpikin 6,7 %). Vain yksi tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista oli lähtötilanteessa genotyyppiä E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat samanlaiset genotyypeissa A, B, C ja E [75–100 %:lla tutkittavista oli HBV DNA < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48], ja vasteiden määrät olivat pienemmät tutkittavilla, joiden infektiota oli genotyyppiä D (55 %).

Vähintään 48 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 48 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 83,3 %:lla (50/60) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi avoimen tenofoviiridisoprosiilihoitoon saamisen jälkeen (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 62,1 %:lla (18/29) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 79,3 % ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 59,3 % (keskuslaboratorion kriteerien mukaan). HBeAg-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (33,9 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (34,5 %). Yhdelläkään tutkittavalla kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut todettu HBsAg-serokonversiota viikkoon 192 mennessä. Vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat säilyneet kaikilla genotyypeilla A, B ja C (80–100 %) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikon 192 kohdalla. Viikolla 192 havaittiin edelleen pienempiä vasteiden määriä tutkittavilla, joiden infektiota oli genotyyppiä D (77 %), mutta määrät olivat parempia verrattuna viikon 48 tuloksiin (55 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla, viikolla 48 ja viikolla 192

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili i	PLB	Tenofoviiri-disoprosiili i-tenofoviiri-disoprosiili i	PLB-tenofoviiri-disoprosiili i	Tenofoviiri-disoprosiili i-tenofoviiri-disoprosiili i	PLB-tenofoviiri-disoprosiili i
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Koko kehon keskimääräiset	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili
BMD Z -pisteet (SD)						
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lannerangan BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Koko kehon BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = ei oleellinen

^a Viikon 48 jälkeen ei ollut yhtään uutta tutkittavaa, jonka BMD olisi pienentynyt ≥ 4 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Viread-valmisteen käytöstä HIV:n ja kroonisen hepatiitti B:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

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

213-375 ng/ml. Tenofoviiridisoprosiiliin anto kevyen aterian kanssa ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi tenofoviirin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Sukupuoli

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

Syntyperä

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka arvioitiin kahdeksalla HIV-1-tartunnan saaneella nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joiden paino oli ≥ 35 kg, ja 23 HIV-1-tartunnan saaneella lapsella iältään 2 – < 12 vuotta (ks. alla taulukko 10). Tenofoviirialtistus näillä pediatrisilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen tai 6,5 mg/painokilo tenofoviiridisoprosiilia maksimiannokseen 245 mg saakka, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Taulukko 10: Keskimääräiset ($\pm$ SD) tenofoviirin farmakokineettiset parametrit pediatrien potilaiden ikäryhmien mukaan

Annos ja lääkekuoto	245 mg kalvopäällysteinen tabletti 12 – < 18-vuotiaat (n = 8)	6,5 mg/kg rakeet 2 – < 12-vuotiaat (n = 23)
$C_{\max}$ ($\mu\text{g/ml}$)	$0,38 \pm 0,13$	$0,24 \pm 0,13$
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	$3,39 \pm 1,22$	$2,59 \pm 1,06$

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

Tenofoviirialtistus 2 – < 12-vuotiailla pediatriassa HBV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/painokilo (tabletteina tai rakeina) maksimiannoksen ollessa 245 mg, oli samanlainen kuin altistukset, jotka saavutettiin HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriassa potilailla, jotka saivat päivittäin tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa 245 mg.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- tai HBV-infektiota, mutta joilla lähtötilanteen kreatiniinin poistuman (*Creatinine Clearance*, CrCl) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden CrCl oli > 80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

Tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV- tai HBV-infektiota mutta Child-Pugh-Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista heikentynyttä maksan toimintaa. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa.

Tenofoviirin $C_{\max}$ - ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin%) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) ng·h/ml normaaleilla koehenkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E572)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Esigelatinoitu tärkkelys

Tabletin päällyys

Glyseroltriasetaatti (E1518)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella korkilla varustettu suuritiheyksinen polyeteenipurkki (HDPE), jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja silikageelikuivausainetta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/02/2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14/12/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 163 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 104 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoisia, pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, halkaisijaltaan 10,7 mm, yhdellä puolella merkintä ”GSI” ja toisella merkintä ”200”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat 22 – < 28 kg ja joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

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

Hepatiitti B -infektio

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kroonista hepatiitti B -infektiota sairastaville 6 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat 22 – < 28 kg ja joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin alaniiniaminotransferaasitasoista (ALAT), tai kohtalaisen tai vaikean tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö. Pediatrien potilaiden lääkityksen aloittamista koskevaa päätöksentekoa käsitellään kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Suositeltu annos HIV-1-tartunnan ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 6 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat 22 – < 28 kg ja pystyvät nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja, on yksi 163 mg:n tabletti kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Viread 123 mg ja 204 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvetot sisältävät tietoja sellaisten 6 – < 12-vuotiaiden pediatrien potilaiden HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoidosta, jotka painavat 17 – < 22 kg sekä 28 – < 35 kg vastaavasti.

Viread on saatavana myös 33 mg/g rakeina käytettäväksi HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 2 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat < 17 kg tai jotka eivät pysty nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja. Ks. Viread 33 mg/g rakeiden valmisteyhteenveto.

Pediatrien potilaiden hoitopäätöksen tulee perustua potilaan tarpeiden huolelliseen harkintaan ja voimassaoleviin pediatriin hoito-ohjeisiin sekä ottaen huomioon myös lähtötason histologisten tietojen arvo. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppression hyötyjä on punnittava suhteessa pitkittyneen hoidon riskeihin, joita ovat esimerkiksi resistentin hepatiitti B -viruksen ilmaantuminen sekä luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyvät epävarmuustekijät (ks. kohta 4.4).

Seerumin ALAT-arvon on oltava pysyvästi kohonnut vähintään 6 kuukauden ajan ennen sellaisten pediatrien potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, joka johtuu maksasairaudesta ilman vajaatoimintaa ja vähintään 12 kuukauden ajan ennen sellaisten potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

Hoidon kesto pediatriisilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

Hoidon optimaalinen kesto ei ole tiedossa. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBe-serokonversion vahvistamisen jälkeen (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon lopettamista voidaan harkita myös, kun on saavutettu vakaa virologinen suppressio (kesto vähintään kolme vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja seurataan säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen mahdollisen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleenarviointia, jotta vahvistetaan, että valitun hoidon jatkaminen on edelleen potilaan kannalta tarkoituksenmukaista.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Viread-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteiden ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteiden ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos Viread 163 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV ja hepatiitti B -virus (HBV), näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

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

Hepatiitti B

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuasiin

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa.

Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla

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

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissoireiden hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä. Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

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

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

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

Tenofoviiridisoprosiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreittein, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiridisoprosiiliin käyttöä ei suositella pediatriksille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2). Tenofoviiridisoprosiilihoitoa ei saa aloittaa pediatriksille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja hoito on lopetettava pediatriksilla potilailla, joille kehittyy heikentynyt munuaisten toiminta tenofoviiridisoprosiilihoidon aikana.

Luustoon liittyvät vaikutukset

Viread voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoprosiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumarisktiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

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

Maksasairaus

Tenofoviiri ja tenofoviiridisoprosiili eivät metaboloitu maksaentsyymien vaikutuksesta. Farmakokineettinen tutkimus on suoritettu aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Näillä potilailla ei havaittu merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia (ks. kohta 5.2).

Hepatiitin paheneminen

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

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

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

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

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

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

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

Osteonekroosi

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

Apuaineet

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imemyntishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosini

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

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

Taulukko 1: Tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40-60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Adefoviiridipivoksiili	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Sofosbuviriin ja velpatasvirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri (400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

¹ Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviriin tärkein verenkierron oleva metaboliitti.

³ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoproksiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imevälle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoproksiilia sen lisäksi, että imevälle annetaan B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoproksiilia (245 mg) kerran päivässä raskausviikoista 28–32 alkaen siihen asti, että synnytyksestä oli kulunut 1–2 kuukautta. Naisten ja heidän lastensa seuranta kesti enintään 12 kuukautta synnytyksen jälkeen. Näistä tuloksista ei ole käynyt ilmi turvallisuussignaleja.

Imetys

Hepatiitti B:tä sairastava äiti voi yleensä imettää lastaan, jos lapsi on saanut vastasyntyneenä asianmukaista hoitoa hepatiitti B:n ehkäisemiseksi.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, ja rintamaidon välityksellä tapahtuvan imeväisen altistuksen katsotaan olevan merkityksetön. Vaikka pitkäaikaistietoja on vain vähän, rintaruokituilla imeväisillä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, ja äidit, joilla on HBV-tartunta ja jotka käyttävät tenofoviiridisoproksiilia, voivat imettää.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

HIV-1:tä koskevat kliiniset tutkimukset: Haittavaikutusten arviointi tenofoviiridisoproksiilin osalta perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset esitetään taulukossa 2.

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

Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HBV:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin 4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft Gaultin kaavaa) tai 3,9 ml/min/1,73 m² (käytettäessä MDRD-kaavaa [modification of diet in renal disease]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli 1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft Gaultin kaavaa) ja 0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

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

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl viikkoon 48 mennessä; tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjen ryhmien ja entekaviiriryhmän välillä ei ollut merkitseviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen tutkittavista 16 % (7/45) tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä, 4 % (2/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiria saaneiden ryhmässä ei sietänyt hoitoa. 13 %:lla (6/45) tutkittavista tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä, 13 %:lla (6/45) tutkittavista emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 9 %:lla (2/22) tutkittavista entekaviiria saaneiden ryhmässä todettiin vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaattiarvo, joka oli < 2 mg/dl.

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

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

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

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

Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	hypokalemia ¹
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
<i>Ruuan sulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen ³
Melko harvinaiset:	rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1, 2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

² Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa. Yleisyyssuokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui tenofoviiridisoproksiilille altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa (n = 7 319).

³ Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia koskevista, HBV-infektiopotilailla tehdyistä eri kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä,

kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Pediatriset potilaat

HIV-1

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 311 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat 70–90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista

kolmella eGFR laski kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviiridisoproksiilin käyttö keskeytettiin.

Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 – < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviiridisoproksiilia saaneilla tutkittavilla BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla tutkittavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Potilailla, joilla oli sekä HIV- että HBV-infektio samanaikaisesti, esiintyi kliinisiä ja laboratoriokokeisiin perustuvia näkyviä merkkejä hepatiitista tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet; nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopiojaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF07

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin fumaraattisuola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun

päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepäävissä perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β , ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyyseissä.

HIV:iä koskevat tiedot

HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratoriokannan HIV-1_{IIIB} 50 % estoon (EC_{50}), on 1-6 $\mu\text{mol/l}$ lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV_{BaL}:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC_{50} on 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 soluissa.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivisainekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/ mm^3 , plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 $\log_{10}$ kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja

18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

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

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log₁₀ kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log₁₀ kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

HBV:tä koskevat tiedot

Antiviraalinen aktiivisuus HBV:tä vastaan in vitro: Tenofoviirin antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan *in vitro* arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC₅₀-arvot olivat 0,14–1,5 µmol/l, ja CC₅₀ (50-prosenttinen sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

Resistenssi: HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi, ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrytyksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7–3,4-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V -mutaatioita, osoittivat 0,6–6,9-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9–10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaation sisältävät virukset säilyivät herkkinä tenofoviirille EC₅₀-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Alla olevassa taulukossa 3 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoprosiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin

aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin 266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli täydellinen hoitovaste (määriteltynä HBV DNA -tasoksi < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannukseksi Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista). Hoitoon tenofoviiridisoproksiiliin 245 mg:n annoksella liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna hoitoon adefoviiridipivoksiiliin 10 mg:n annoksella. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määriteltynä vähintään 2 pisteen parannukseksi Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

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

Taulukko 3: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisilla ja HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 48

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

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiiliin < 0,05.

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n ja määrittelyn toteamisrajan (limit of detection, LOD) välillä.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan. n/a = ei oleellinen.

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

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoprosiilille oli samankaltainen potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin nukleosidihoitoa (n = 51), ja potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa (n = 375), sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidihoitoa saaneesta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % aiemmin nukleosidihoitoa saaneista potilaista ja 69 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa, saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidihoitoa aiemmin saaneista potilaista ja 88 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa, saavutti HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

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

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

Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

Parametri ^a	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)											
	245 mg tenofoviiri-disoprosiili n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 125					
Viikko	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 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%) HBeAg:n häviäminen/se rokonversio HBeAg:n häviäminen/se rokonversio	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 1/1 ⁿ	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0	ei oleelinen 0/0 ^k	ei oleelinen 1/1 ⁿ	ei oleelinen 1/1 ⁿ

^a Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikkoon 384 asti.

^b 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^g 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^k Yksi tämän ryhmän potilas tuli HBsAg-negatiiviseksi ensimmäistä kertaa viikon 240 käynnillä ja jatkoi tutkimuksessa tietojen keräämisen lopetushetkellä. Potilaan HBsAg:n häviäminen vahvistettiin kuitenkin lopullisesti seuraavalla käynnillä.

^l 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁿ Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoprosiili).

^o 48 viikkoa kaksoissokkoahoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.
n/a = ei oleellinen.

Taulukko 5: Tehoparametrit HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
Parametri ^a	245 mg tenofoviiri-disoprosiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 90					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^b	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg:n häviäminen/serokonversio	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBeAg:n häviäminen/serokonversio	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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^g Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-ITT).

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^l Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-tenofoviiridisoprosiili).

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

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

Taulukko 6: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisilla ja HBeAg-positiivisilla tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen

	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	245 mg tenofoviiri- disoprosiili n = 250 ^c	10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 125 ^d	245 mg tenofoviiri- disoprosiili n = 176 ^c	10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 90 ^d
Histologinen vaste ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksella aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log₁₀ kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytettävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksella liittyi seerumin HBV DNA -arvon keskimääräinen muutos lähtötasosta -5,74 log₁₀ kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

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

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA $\geq$ 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -määrä ei ollut todettavissa (< 169 kopiota/ml [$<$ 29 IU/ml]; Roche Cobas TaqMan -HBV-määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritetun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)

Tutkimus GS-US-174-108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tenofoviiridisoproksiilin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviirin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittatapahtuman vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq$ 0,5 mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

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

Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoiduilla potilailla viikolla 48

Parametri	Tutkimus 174-0108		
	245 mg tenofoviiri-disoproksiili (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg / tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
Tutkittava ei sietänyt hoitoa (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasosta n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Keskimääräinen muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä	-0,8	-0,9	-1,3
Keskimääräinen muutos lähtötasosta MELD-pisteytyksessä	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-arvo verrattaessa tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

^b p-arvo verrattaessa tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA $\geq 1\,000$ IU/ml) ja genotyypistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista tutkittavaa ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 139 aikuista tutkittavaa. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % tutkittavista oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 tutkittavalla 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 tutkittavalla 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoidon jälkeen 115 tutkittavalla 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 tutkittavalla 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat

normalisoituneet. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 tutkittavalla 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 tutkittavalla 65:stä (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla tutkittavilla, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään, 13 tutkittavalla 68:stä (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 tutkittavalla 68:stä (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista kahdella tutkittavalla esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei anti-HBs-serokonversiota. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetulla tutkittavalla esiintyi HBsAg:n häviäminen ja 2:lla näistä 5:stä esiintyi anti-HBs-serokonversio.

Kliininen resistenssi

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

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

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyyppianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoprosiilihaarassa 5 tutkittavalle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä tutkittavista.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli > 400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoprosiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana oli kyseisillä potilailla saatavana 2 tutkittavalta 4:stä. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa.

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

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoprosiilihoitoa sokkoutetusti saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasolla ja hoidon aikana potilaista, jotka siirtyivät avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon sokkoutetusta tenofoviiridisoprosiilihoidosta (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) tai plaseboidosta (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) vähintään 48 viikon sokkoutetun hoidon jälkeen ja joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, oli saatavana 12:lle 16 potilaasta viikolla 96, 4:lle 6 potilaasta viikolla 144 ja 4:lle 4 potilaasta viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikoilla 48, 96, 144 tai 192.

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten

vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon (tenofoviiridisoprosiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT (≥ 2 x yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoprosiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoprosiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferonipohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoprosiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli vastaavanlainen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoprosiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plaseboryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoprosiilihoitoa (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (41,7 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8:

Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili - tenofoviiri-disoprosiili	PLB - tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili - tenofoviiri-disoprosiili	PLB - tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili - tenofoviiri-disoprosiili	PLB - tenofoviiri-disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z - pisteet (SD) ^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)

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili
Lannerangan BMD Z - pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z - pisteet (SD) ^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)
Koko kehon BMD Z - pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = ei oleellinen

^a BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

^b Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Tutkimukseen GS-US-174-0144 osallistui 89 kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavaa HBeAg-negatiivista ja -positiivista 2 – < 12-vuotiaasta potilasta, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia enimmäisannoksella 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran vuorokaudessa 48 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA > 10⁵ kopiota/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonnassa. 77 %:lla (46/60) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 7 %:lla (2/29) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. 66 %:lla (38/58) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). 25 % (14/56) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 24 % (7/29) plaseboryhmän potilaista saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vastaavanlainen aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla siten, että aiemmin hoitamattomista tutkittavista 76 %:lla (38/50) ja aiemmin hoidetuista 80 %:lla (8/10) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli samanlainen myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, verrattuna potilaisiin, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-positiivisia. HBeAg-

positiivisista 77 %:lla (43/56) ja HBeAg-negatiivisista 75,0 %:lla (3/4) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. HBV-genotyyppien jakautuminen lähtötilanteessa oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintymistiheydet olivat pienemmät ja keskenään samanlaiset (kumpikin 6,7 %). Vain yksi tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista oli lähtötilanteessa genotyyppiä E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat samanlaiset genotyypeissä A, B, C ja E [75–100 %:lla tutkittavista oli HBV DNA < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48], ja vasteiden määrät olivat pienemmät tutkittavilla, joiden infektiota oli genotyyppiä D (55 %).

Vähintään 48 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 48 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 83,3 %:lla (50/60) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi avoimen tenofoviiridisoprosiilihoitoon saamisen jälkeen (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 62,1 %:lla (18/29) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 79,3 % ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 59,3 % (keskuslaboratorion kriteerien mukaan). HBeAg-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (33,9 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (34,5 %). Yhdelläkään tutkittavalla kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut todettu HBsAg-serokonversiota viikkoon 192 mennessä. Vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat säilyneet kaikilla genotyypeillä A, B ja C (80–100 %) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikon 192 kohdalla. Viikolla 192 havaittiin edelleen pienempiä vasteiden määriä tutkittavilla, joiden infektiota oli genotyyppiä D (77 %), mutta määrät olivat parempia verrattuna viikon 48 tuloksiin (55 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla, viikolla 48 ja viikolla 192

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili	PLB	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,03 (0,464)	-0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB	Tenofoviiri-disoproksiili-tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili-tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili
Lannerangan BMD pienentynyt $\geq 4\%$ lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Koko kehon BMD pienentynyt $\geq 4\%$ lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, % ^b	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = ei oleellinen

^a Viikon 48 jälkeen ei ollut yhtään uutta tutkittavaa, jonka BMD olisi pienentynyt $\geq 4\%$.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Viread-valmisteen käytöstä HIV:n ja kroonisen hepatiitti B:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Sukupuoli

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

Syntyperä

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

HIV-1: Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka arvioitiin kahdeksalla HIV-1-tartunnan saaneella nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joiden paino oli ≥ 35 kg, ja 23 HIV-1-tartunnan saaneella lapsella iältään 2 – < 12 vuotta (ks. alla taulukko 10). Tenofoviirialtistus näillä pediatrisilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksen tai 6,5 mg/painokilo tenofoviiridisoproksiilia maksimiannokseen 245 mg saakka, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Taulukko 10: Keskimääräiset ($\pm$ SD) tenofoviirin farmakokineettiset parametrit pediatristen potilaiden ikäryhmien mukaan

Annos ja lääkekuoto	245 mg kalvopäällysteinen tabletti 12 – < 18-vuotiaat (n = 8)	6,5 mg/kg rakeet 2 – < 12-vuotiaat (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

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

Tenofoviirialtistus 2 – < 12-vuotiailla pediatrisilla HBV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/painokilo (tabletteina tai rakeina)

maksimiannoksen ollessa 245 mg, oli samanlainen kuin altistukset, jotka saavutettiin HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla, jotka saivat päivittäin tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa 245 mg.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- tai HBV-infektiota mutta joilla lähtötilanteen kreatiniinin poistuma (*Creatinine Clearance*, CrCl) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden CrCl oli > 80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

Genotoksisuustutkimusten tulokset olivat positiivisia *in vitro* hiiren lymfomakokeessa, epäselviä yhdessä Ames-kokeessa käytetyistä kannoista sekä heikosti positiivisia UDS-testissä rotan

primaarisissa hepatosyyteissä. Se oli kuitenkin negatiivinen *in vivo* hiiren luuytimen mikronukleuskokeessa.

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E572)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Esigelatinoitu tärkkelys

Tabletin päällyys

Glyseroltriasetaatti (E1518)
Hypromelloosi (E464)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella korkilla varustettu suuritiheyskainen polyeteenipurkki (HDPE), jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja silikageelikuivausainetta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

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

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/02/2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14/12/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 204 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 130 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Valkoisia, kapselinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, kooltaan 15,4 mm x 7,3 mm, yhdellä puolella merkintä ”GSP” ja toisella merkintä ”250”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat 28 – < 35 kg ja joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

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

Hepatiitti B -infektio

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kroonista hepatiitti B -infektiota sairastaville 6 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat 28 – < 35 kg ja joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin alaniiniaminotransferaasitasoista (ALAT), tai kohtalaisen tai vaikean tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö. Pediatrien potilaiden lääkityksen aloittamista koskevaa päätöksentekoa käsitellään kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Suositeltu annos HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 6 – < 12-vuotiaille tartunnan saaneille pediatrialle potilaille, jotka painavat 28 – < 35 kg ja pystyvät nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja, on yksi 204 mg:n tabletti kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Viread 123 mg ja 163 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvetot sisältävät tietoja sellaisten 6 – < 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoidosta, jotka painavat 17 – < 22 kg sekä 22 – < 28 kg vastaavasti.

Viread on saatavana myös 33 mg/g rakeina käytettäväksi HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 2 – < 12-vuotiaille pediatrialle potilaille, jotka painavat < 17 kg tai jotka eivät pysty nielemään kalvopäällysteisiä tabletteja. Ks. Viread 33 mg/g rakeiden valmisteyhteenveto.

Pediatristen potilaiden hoitopäätöksen tulee perustua potilaan tarpeiden huolelliseen harkintaan ja voimassaoleviin pediatriisiin hoito-ohjeisiin sekä ottaen huomioon myös lähtötason histologisten tietojen arvo. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppression hyötyjä on punnittava suhteessa pitkittyneen hoidon riskeihin, joita ovat esimerkiksi resistentin hepatiitti B -viruksen ilmaantuminen sekä luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyvät epävarmuustekijät (ks. kohta 4.4).

Seerumin ALAT-arvon on oltava pysyvästi kohonnut vähintään 6 kuukauden ajan ennen sellaisten pediatristen potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, joka johtuu maksasairaudesta ilman vajaatoimintaa, ja vähintään 12 kuukauden ajan ennen sellaisten potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

Hoidon kesto pediatriisilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

Hoidon optimaalinen kesto ei ole tiedossa. Hoidon keskeyttämistä voidaan harkita seuraavasti:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBe-serokonversion vahvistamisen jälkeen (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon lopettamista voidaan harkita myös, kun on saavutettu vakaa virologinen suppressio (kesto vähintään kolme vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasoja seurataan säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen mahdollisen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleenarviointia, jotta vahvistetaan, että valitun hoidon jatkaminen on edelleen potilaan kannalta tarkoituksenmukaista.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Viread-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteiden ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteiden ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Jos Viread 204 mg kalvopäällysteisten tablettien käyttö lopetetaan potilailla, joilla on samanaikaisesti HIV ja hepatiitti B -virus (HBV), näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

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

Hepatiitti B

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuasiin

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa.

Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumarisktiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla

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

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissoireiden hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä. Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

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

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

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

Tenofoviiridisoprosiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreittein, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiridisoprosiiliin käyttöä ei suositella pediatrialle potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2). Tenofoviiridisoprosiilihoitoa ei saa aloittaa pediatrialle potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja hoito on lopetettava pediatrialla potilailla, joille kehittyy heikentynyt munuaisten toiminta tenofoviiridisoprosiilihoidon aikana.

Luustoon liittyvät vaikutukset

Viread voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoprosiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumarisktiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

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

Maksasairaus

Tenofoviiri ja tenofoviiridisoprosiili eivät metaboloitu maksaentsyymien vaikutuksesta. Farmakokineettinen tutkimus on suoritettu aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV-infektiota mutta eriasteista maksan toiminnan heikentymistä. Näillä potilailla ei havaittu merkittäviä farmakokineettisiä muutoksia (ks. kohta 5.2).

Hepatiitin paheneminen

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

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

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

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

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

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

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

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

Osteonekroosi

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

Apuaineet

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosini

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

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

Taulukko 1: Tenofoviiridisopoksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40-60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.
Adefoviiridipivoksiili	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviriin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä lopinaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviirin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviiriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

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

¹ Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

³ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoproksiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imevälle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoproksiilia sen lisäksi, että imevälle annetaan B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoproksiilia (245 mg) kerran päivässä raskausviikoista 28–32 alkaen siihen asti, että synnytyksestä oli kulunut 1–2 kuukautta. Naisten ja heidän lastensa seuranta kesti enintään 12 kuukautta synnytyksen jälkeen. Näistä tuloksista ei ole käynyt ilmi turvallisuussignaleja.

Imetys

Hepatiitti B:tä sairastava äiti voi yleensä imettää lastaan, jos lapsi on saanut vastasyntyneenä asianmukaista hoitoa hepatiitti B:n ehkäisemiseksi.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, ja rintamaidon välityksellä tapahtuvan imeväisen altistuksen katsotaan olevan merkityksetön. Vaikka pitkäaikaistietoja on vain vähän, rintaruokituilla imeväisillä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, ja äidit, joilla on HBV-tartunta ja jotka käyttävät tenofoviiridisoproksiilia, voivat imettää.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HBV:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin 4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft Gaultin kaavaa) tai 3,9 ml/min/1,73 m² (käytettäessä MDRD-kaavaa [modification of diet in renal disease]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli 1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft Gaultin kaavaa) ja 0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

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

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl viikkoon 48 mennessä; tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjen ryhmien ja entekaviiriryhmän välillä ei ollut merkitseviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen tutkittavista 16 % (7/45) tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä, 4 % (2/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiria saaneiden ryhmässä ei sietänyt hoitoa. 13 %:lla (6/45) tutkittavista tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä, 13 %:lla (6/45) tutkittavista emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 9 %:lla (2/22) tutkittavista entekaviiria saaneiden ryhmässä todettiin vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaattiarvo, joka oli < 2 mg/dl.

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

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

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

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

Taulukko 2: Taulukkoyhteenvedo tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisistä tutkimuksista saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	hypokalemia ¹
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
<i>Ruuan sulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen ³
Melko harvinaiset:	rabdomyolyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1, 2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatiet:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

² Tämä haittavaikutus on tunnistettu markkinoilletulon jälkeisessä seurannassa, mutta sitä ei ole havaittu satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa eikä tenofoviiridisoproksiiliin laajennetun saatavuuden ohjelmassa. Yleisyyssuokka on päätelty tilastollisesta laskelmasta, joka perustui tenofoviiridisoproksiilille altistuneiden potilaiden kokonaismäärälle satunnaistetuissa kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa ja laajennetun saatavuuden ohjelmassa (n = 7 319).

³ Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia koskevista, HBV-infektiopotilailla tehdyistä eri kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä,

kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmaantua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

Nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla potilailla suoritetuissa tutkimuksissa esiintyi hoidonaikainen ALAT-tason nousu > 10-kertaiseksi normaalin ylärajaan nähden ja > 2-kertaiseksi lähtötasoon nähden 2,6 %:lla tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista. ALAT-tason nousu ilmaantui 8 viikon (mediaani) kuluttua hoidon alusta ja se korjautui hoidon jatkuessa. Useimmissa tapauksissa siihen liittyi viruskuorman pieneneminen > 2 log₁₀ kopiota/ml ennen ALAT-tason nousua tai samanaikaisesti sen kanssa. Maksan toiminnan säännöllistä seurantaa suositellaan hoidon aikana (ks. kohta 4.4).

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Pediatriset potilaat

HIV-1:

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 311 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat 70–90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista

kolmella eGFR laski kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviiridisoproksiilin käyttö keskeytettiin.

Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä toiseen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 – < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviiridisoproksiilia saaneilla tutkittavilla BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla tutkittavilla (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityisryhmät

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

Potilailla, joilla oli sekä HIV- että HBV-infektio samanaikaisesti, esiintyi kliinisiä ja laboratoriokokeisiin perustuvia näkyviä merkkejä hepatiitista tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Systeemiset viruslääkkeet; nukleosidi- ja nukleotidikäänteiskopiojaentsyymien estäjät, ATC-koodi: J05AF07

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin fumaraattisuola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun

päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepäävissä perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β , ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyyseissä.

HIV:iä koskevat tiedot

HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratoriokannan HIV-1_{IIIB} 50 % estoon (EC_{50}), on 1-6 $\mu\text{mol/l}$ lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisä soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV_{BaL}:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC_{50} on 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 soluissa.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivisainekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/ mm^3 , plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 $\log_{10}$ kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja

18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

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

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log₁₀ kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log₁₀ kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

HBV:tä koskevat tiedot

Antiviraalinen aktiivisuus HBV:tä vastaan in vitro: Tenofoviirin antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan *in vitro* arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC₅₀-arvot olivat 0,14–1,5 µmol/l, ja CC₅₀ (50-prosenttinen sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

Resistenssi: HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi, ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrityksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7–3,4-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V -mutaatioita, osoittivat 0,6–6,9-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9–10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaation sisältävät virukset säilyivät herkkinä tenofoviirille EC₅₀-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Alla olevassa taulukossa 3 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoprosiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin

aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin 266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisen päätetapahtuman suhteen, joka oli täydellinen hoitovaste (määriteltynä seuraavasti: HBV DNA -tasoksi < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannukseksi Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista). Hoitoon tenofoviiridisoproksiiliin 245 mg:n annoksella liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna hoitoon adefoviiridipivoksiiliin 10 mg:n annoksella. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määriteltynä vähintään 2 pisteen parannukseksi Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

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

Taulukko 3: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisilla ja HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 48

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

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiiliin < 0,05.

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n ja määrittelyn toteamisrajan (limit of detection, LOD) välillä.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan. n/a = ei oleellinen.

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

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoprosiilille oli samankaltainen potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin nukleosidihoitoa (n = 51), ja potilailla, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa (n = 375), sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidihoitoa saaneesta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % aiemmin nukleosidihoitoa saaneista potilaista ja 69 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidihoitoa aiemmin saaneista potilaista ja 88 % potilaista, jotka eivät olleet aiemmin saaneet nukleosidihoitoa, saavutti HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

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

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

Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

Parametri ^a	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)											
	245 mg tenofoviiri-disoprosiili n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 125					
Viikko	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 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%) HBeAg:n häviäminen/serokonversio	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:n häviäminen/serokonversio	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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) – Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikkoon 384 asti.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^g 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^k Yksi tämän ryhmän potilas tuli HBsAg-negatiiviseksi ensimmäistä kertaa viikon 240 käynnillä ja jatkoi tutkimuksessa tietojen keräämisen lopetushetkellä. Potilaan HBsAg:n häviäminen vahvistettiin kuitenkin lopullisesti seuraavalla käynnillä.

^l 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁿ Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoprosiili).

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla ja sen jälkeen 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

n/a = ei oleellinen.

Taulukko 5: Tehoparametrit HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
Parametri ^a	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	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 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg:n häviäminen/serokonversio	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBeAg:n häviäminen/serokonversio	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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (Long Term Evaluation, LTE) algoritmiin (LTE-analyysi) – Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksessa milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-ITT).

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^l Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Taulukko 6: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisilla ja HBeAg-positiivisilla tutkittavilla, joilla oli kompensoitunut sairaus, viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen

	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	245 mg tenofoviiri- disoproksiili n = 250 ^c	10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 125 ^d	245 mg tenofoviiri- disoproksiili n = 176 ^c	10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90 ^d
Histologinen vaste ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla ja sen jälkeen enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla ja sen jälkeen enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksella aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log₁₀ kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytettävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksella liittyi seerumin HBV DNA -arvon keskimääräinen muutos lähtötasosta 5,74 log₁₀ kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

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

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA $\geq$ 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -määrä ei ollut todettavissa (< 169 kopiota/ml [< 29 IU/ml]; Roche Cobas TaqMan -HBV-määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritettun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)

Tutkimus GS-US-174-108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivikontrolloitu tutkimus, jossa arvioitiin tenofoviiridisoproksiilin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviirin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittatapahtuman vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq$ 0,5 mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

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

Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoiduilla potilailla viikolla 48

Parametri	Tutkimus 174-0108		
	245 mg tenofoviiri-disoproksiili (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg / tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
Tutkittava ei sietänyt hoitoa (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasosta n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Keskimääräinen muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä	-0,8	-0,9	-1,3
Keskimääräinen muutos lähtötasosta MELD-pisteytyksessä	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-arvo verrattaessa tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

^b p-arvo verrattaessa tenofoviiria sisältäviä hoitoja saaneiden potilaiden yhdistettyjä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilin 245 mg:n annoksen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokko-tutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA $\geq 1\,000$ IU/ml) ja genotyyppistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista tutkittavaa ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 139 aikuista tutkittavaa. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % tutkittavista oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 tutkittavalla 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 tutkittavalla 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoiton jälkeen 115 tutkittavalla 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 tutkittavalla 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat

normalisoituneet. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 tutkittavalla 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 tutkittavalla 65:stä (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla tutkittavilla, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään, 13 tutkittavalla 68:stä (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 tutkittavalla 68:stä (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista kahdella tutkittavalla esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei anti-HBs-serokonversiota. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetulla tutkittavalla esiintyi HBsAg:n häviäminen ja 2:lla näistä 5:stä esiintyi anti-HBs-serokonversio.

Kliininen resistenssi

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

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

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyyppianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoprosiilihaarassa 5 tutkittavalle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä tutkittavista.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli > 400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoprosiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana oli kyseisillä potilailla saatavana 2 tutkittavalta 4:stä. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa.

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

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoprosiilihoitoa sokkoutetusti saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasolla ja hoidon aikana potilaista, jotka siirtyivät avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon sokkoutetusta tenofoviiridisoprosiilihoidosta (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) tai plaseboidosta (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) vähintään 48 viikon sokkoutetun hoidon jälkeen ja joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, oli saatavana 12:lle 16 potilaasta viikolla 96, 4:lle 6 potilaasta viikolla 144 ja 4:lle 4 potilaasta viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikoilla 48, 96, 144 tai 192.

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten

vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon (tenofoviiridisoprosiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT ($\geq 2 \times$ yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoprosiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoprosiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferonipohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoprosiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoprosiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli vastaavanlainen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoprosiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plaseboryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoprosiilihoitoa (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (41,7 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8:

Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili - tenofoviiri-disoprosiili	PLB - tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili - tenofoviiri-disoprosiili	PLB - tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili - tenofoviiri-disoprosiili	PLB - tenofoviiri-disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z - pisteet (SD) ^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)

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili
Lannerangan BMD Z - pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z - pisteet (SD) ^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)
Koko kehon BMD Z - pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = ei oleellinen

^a BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

^b Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Tutkimukseen GS-US-174-0144 osallistui 89 kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavaa HBeAg-negatiivista ja -positiivista 2 – < 12-vuotiaasta potilasta, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia enimmäisannoksella 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran vuorokaudessa 48 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA > 10⁵ kopiota/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonassa. 77 %:lla (46/60) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 7 %:lla (2/29) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. 66 %:lla (38/58) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). 25 % (14/56) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 24 % (7/29) plaseboryhmän potilaista saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vastaavanlainen aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla siten, että aiemmin hoitamattomista tutkittavista 76 %:lla (38/50) ja aiemmin hoidetuista 80 %:lla (8/10) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli samanlainen myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, verrattuna potilaisiin, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-positiivisia. HBeAg-

positiivisista 77 %:lla (43/56) ja HBeAg-negatiivisista 75,0 %:lla (3/4) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. HBV-genotyyppien jakautuminen lähtötilanteessa oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintymistiheydet olivat pienemmät ja keskenään samanlaiset (kumpikin 6,7 %). Vain yksi tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista oli lähtötilanteessa genotyyppiä E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat samanlaiset genotyypeissä A, B, C ja E [75–100 %:lla tutkittavista oli HBV DNA < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48], ja vasteiden määrät olivat pienemmät tutkittavilla, joiden infektiota oli genotyyppiä D (55 %).

Vähintään 48 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 48 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 83,3 %:lla (50/60) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi avoimen tenofoviiridisoprosiilihoitoon saamisen jälkeen (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 62,1 %:lla (18/29) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 79,3 % ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 59,3 % (keskuslaboratorion kriteerien mukaan). HBeAg-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (33,9 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (34,5 %). Yhdelläkään tutkittavalla kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut todettu HBsAg-serokonversiota viikkoon 192 mennessä. Vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat säilyneet kaikilla genotyypeillä A, B ja C (80–100 %) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikon 192 kohdalla. Viikolla 192 havaittiin edelleen pienempiä vasteiden määriä tutkittavilla, joiden infektiota oli genotyyppiä D (77 %), mutta määrät olivat parempia verrattuna viikon 48 tuloksiin (55 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla, viikolla 48 ja viikolla 192

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili	PLB	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

Lannerangan BMD pienentynyt $\geq 4\%$ lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Koko kehon BMD pienentynyt $\geq 4\%$ lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = ei oleellinen

^a Viikon 48 jälkeen ei ollut yhtään uutta tutkittavaa, jonka BMD olisi pienentynyt $\geq 4\%$.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Viread-valmisteen käytöstä HIV:n ja kroonisen hepatiitti B:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriassa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

In vitro -kokeissa on osoitettu, etteivät tenofoviiridisoproksiili ja tenofoviiri ole CYP450-entsyymien substraatteja. Tenofoviiri ei myöskään merkittävästi suurempina pitoisuuksia, (noin 300-kertaisina) kuin *in vivo* havaitut, estänyt *in vitro* lääkemetabolioita, jossa välittäjänä oli jokin lääkkeiden biotransformaatioon osallistuva ihmisen tärkeä CYP450-isoentsyymi (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1, tai CYP1A1/2). Tenofoviiridisoproksiililla ei pitoisuutena 100 µmol/l ollut minkäänlaista

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisoprosiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- tai HBV-infektiota mutta joilla lähtötilanteen kreatiniinin poistuma (*Creatinine Clearance*, CrCl) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden CrCl oli > 80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

Tenofoviiridisoprosiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena aikuispotilaille, joilla ei ollut HIV- tai HBV-infektiota mutta Child-Pugh-Turcotte (CPT) -asteikon mukaan eriasteista heikentynyttä maksan toimintaa. Tenofoviirin farmakokinetiikka ei muuttunut olennaisesti maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla henkilöillä, mikä viittaa siihen, että näillä henkilöillä annosta ei tarvitse muuttaa.

Tenofoviirin C_{max} - ja $AUC_{0-\infty}$ -keskiarvot (variaatiokerroin%) olivat vastaavasti 223 (34,8 %) ng/ml ja 2 050 (50,8 %) ng·h/ml normaaleilla koehenkilöillä ja 289 (46,0 %) ng/ml ja 2 310 (43,5 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt maksan toiminta ja 305 (24,8 %) ng/ml ja 2 740 (44,0 %) ng·h/ml koehenkilöillä, joilla oli vaikeasti heikentynyt maksan toiminta.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

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

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium

Laktoosimonohydraatti

Magnesiumstearaatti (E572)

Mikrokiteinen selluloosa (E460)

Esigelatinoitu tärkkelys

Tabletin päällyys

Glyserolitrilasetaatti (E1518)

Hypromelloosi (E464)

Laktoosimonohydraatti

Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella korkilla varustettu suuritiheyskainen polyeteenipurkki (HDPE), jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja silikageelikuivausainetta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/02/2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14/12/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 156 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti (tabletti).

Vaaleansinisiä, mantelinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, kooltaan 16,8 mm x 10,3 mm, yhdellä puolella merkinnät ”GILEAD” ja ”4331” ja toisella merkintä ”300”.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille aikuisille.

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

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu myös HIV-1-tartunnan saaneiden 12 – < 18 -vuotiaiden nuorten hoitoon, kun potilailla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

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

Hepatiitti B -infektio

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, joilla on:

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

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien 12 – < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin ALAT-tasoista, tai kohtalaisen vaikean tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö. Pediatrinen potilaiden lääkityksen aloittamista koskevaa päätöksentekoa käsitellään kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Aikuiset sekä 12 – < 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat ≥ 35 kg:

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

Viread on saatavana myös 33 mg/g rakeina käytettäväksi HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuisille tai nuorille, joille kiinteä annosmuoto ei sovi.

Pediatrinen (nuorten) potilaiden hoitopäätöksen tulee perustua potilaan tarpeiden huolelliseen harkintaan ja voimassaoleviin pediatriin hoito-ohjeisiin sekä ottaen huomioon myös lähtötason histologisten tietojen arvo. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppression hyötyjä on punnittava suhteessa pitkittyneen hoidon riskeihin, joita ovat esimerkiksi resistentin hepatiitti B -viruksen ilmaantuminen sekä luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyvät epävarmuustekijät (ks. kohta 4.4).

Seerumin ALAT-arvon on oltava pysyvästi kohonnut vähintään 6 kuukauden ajan ennen sellaisten pediatrinen potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivinen krooninen hepatiitti B -infektio, joka johtuu maksasairaudesta ilman vajaatoimintaa, ja vähintään 12 kuukauden ajan ennen sellaisten potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

Hoidon kesto aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

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

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBe-serokonversion vahvistamisen jälkeen (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasot on seurattava säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon lopettamista voidaan harkita myös, kun on saavutettu vakaa virologinen suppressio (kesto vähintään kolme vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasot seurataan säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen mahdollisen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

Hoidon lopettamista ei suositella, jos aikuisella potilaalla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi.

Pediatriset potilaat

Viread on saatavana myös rakeina käytettäväksi HIV-1-tartunnan tai kroonisen hepatiitti B -tartunnan saaneille pediatrisille potilaille iältään 2 – < 12 vuotta ja pienempinä tablettivahvuuksina käytettäväksi HIV-1-tartunnan tai kroonisen hepatiitti B -tartunnan saaneille pediatrisille potilaille iältään 6 – < 12 vuotta (ks. kohta 5.1). Ks. Viread 33 mg/g rakeiden ja Viread 123 mg, 163 mg ja 204 mg kalvopäällysteisten tablettien valmisteyhteenvetoja.

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

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Viread-tablettinsa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

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

Eriyisryhmät

Iäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiri eliminoituu munuaisten kautta ja tenofoviirialtistus suureni munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aikuiset

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Viread 33 mg/g rakeiden käyttöä tenofoviiridisoproksiilin pienennetyn päivittäisen annoksen antamiseksi suositellaan aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on < 50 ml/min mukaan lukien hemodialyysipotilaat. Ks. Viread 33 mg/g rakeiden valmisteyhteenveto.

Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)

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

Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30-49 ml/min)

Potilaille, jotka eivät pysty ottamaan tenofoviiridisoproksiilia raevalmisteena, voidaan käyttää 245 mg kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä. 245 mg tenofoviiridisoproksiilin annostelua 48 tunnin välein voidaan käyttää perustuen kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen mallinnukseen HIV-negatiivisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien henkilöt, joilla on vaativa loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoidoa. Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Potilaille, jotka eivät pysty ottamaan tenofoviiridisoprosiilia raevalmisteena ja jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, pidennettyjä annosvälejä 245 mg kalvopäällysteisillä tableteilla voidaan käyttää seuraavalla tavalla:

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta: 245 mg tenofoviiridisoprosiilia voidaan antaa 72-96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa).

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

Näitä annosvälin muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siihen, että pidennetty annosväli Viread 245 mg kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

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

Pediatriset potilaat

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

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Antotapa

Viread-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Tenofoviiridisoprosiilista on saatavana raevalmiste potilaille, joilla on vaikeuksia niellä kalvopäällysteisiä tabletteja. Poikkeustapauksissa Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit voidaan kuitenkin nauttia liuotettuina vähintään 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

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

Hepatiitti B

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissairauksien hoitaminen

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

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreittein, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa täten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

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

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa.

Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumariskiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla

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

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti $< 3,0$ mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä. Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

Aikuisille annetut suositukset ovat voimassa (ks. yllä).

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Viread voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

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

Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajallisia.

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

Hepatiitin paheneminen

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

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

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

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

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

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

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

Osteonekroosi

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

Iäkkäät

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

Apuaineet

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosimonohydraattia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosini

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

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

Koska tenofoviiri poistuu ensisijassa munuaisten kautta, tenofoviiridisoproksiilin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä kuljettajaproteiinien hOAT 1, hOAT 3 tai MRP 4

(esim. sidosviiri) kautta, voi lisätä tenofoviiriin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

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

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

Muut yhteisvaikutukset

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

Taulukko 1: Tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä lopinaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviiriin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin, velpatasviiriin ja voksilapreviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

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

¹ Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

³ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoproksiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imevälle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoproksiilia sen lisäksi, että imevälle annetaan B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoproksiilia (245 mg) kerran päivässä raskausviikoista 28–32 alkaen siihen asti, että synnytyksestä oli kulunut 1–2 kuukautta. Naisten ja heidän lastensa seuranta kesti enintään 12 kuukautta synnytyksen jälkeen. Näistä tuloksista ei ole käynyt ilmi turvallisuussignaleja.

Imetys

Hepatiitti B:tä sairastava äiti voi yleensä imettää lastaan, jos lapsi on saanut vastasyntyneenä asianmukaista hoitoa hepatiitti B:n ehkäisemiseksi.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, ja rintamaidon välityksellä tapahtuvan imeväisen altistuksen katsotaan olevan merkityksetön. Vaikka pitkäaikaistietoja on vain vähän, rintaruokituilla imeväisillä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, ja äidit, joilla on HBV-tartunta ja jotka käyttävät tenofoviiridisoproksiilia, voivat imettää.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

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

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

Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HBV:ta koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin -4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) tai -3,9 ml/min/1,73 m² (käytettäessä MDRD-kaavaa [*modification of diet in renal disease*]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli -1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) ja -0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

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

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

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

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

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

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

Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	hypokalemia ¹
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
Yleiset:	päänsärky
<i>Ruansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen ³
Melko harvinaiset:	rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1, 2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia
Yleiset:	väsymys

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

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

³ Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia koskevasta, HBV-infektiopotilailla tehdyistä eri kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluvan ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Pediatriset potilaat

HIV-1

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiilialtistuksen mediaani oli 311 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat 70–90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista kolmella eGFR laski kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviiridisoprosiiliin käyttö keskeytettiin.

Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 – < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla nuorilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviiridisoproksiilia saaneilla henkilöillä BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

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

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla Viread-valmisteella hoidettavilla aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin fumaraattisuola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepäävissä perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti

estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β , ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyyseissä.

HIV:iä koskevat tiedot

HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratoriokannan HIV-1_{IIIB} 50 % estoon (EC_{50}), on 1-6 $\mu\text{mol/l}$ lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisissa soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV_{BaL}:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluuissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC_{50} on 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 soluissa.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Viikolla 24 aikapainotettu keskimääräinen muutos lähtötasosta $\log_{10}$ plasma HIV-1 RNA -tasoissa (DAVG_{24}) oli -0,03 $\log_{10}$ kopiota/ml plaseboa ja -0,61 $\log_{10}$ kopiota/ml 245 mg tenofoviiridisoprosiilia saaneilla ($p < 0,0001$). Tilastollisesti merkittävä ero tenofoviiridisoprosiiliin 245 mg hyväksi todettiin aikapainotetussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 (DAVG_{24}) CD4 solumäärässä (+13 solua/ mm^3 tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä verrattuna -11 solua/ mm^3 plaseboryhmässä, p -arvo = 0,0008). Tenofoviiridisoprosiiliin antiviraalinen vaste säilyi 48 viikkoa (DAVG_{48} oli -0,57 $\log_{10}$ kopiota/ml, potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA oli alle 400 tai 50 kopiota/ml, oli 41 % ja 18 % vastaavasti). Kahdeksalla (2 %) potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviiridisoprosiilia 245 mg, kehittyi K65R-mutaatio ensimmäisen 48 viikon aikana.

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiiviainekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirensiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiiliin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/ mm^3 , plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 $\log_{10}$ kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja 18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla

potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

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

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log₁₀ kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log₁₀ kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

HBV:tä koskevat tiedot

HBV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin *in vitro* antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC₅₀-arvot olivat 0,14–1,5 µmol/l, ja CC₅₀ (50 % sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

Resistenssi: HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi ei todettu (ks.Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrytyksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rT180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7-3,4-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rT180M-, rT184G-, rS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6-6,9-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9-10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaatiota sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofoviirille EC₅₀-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Alla olevassa taulukossa 3 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoprosiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin

266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli täydellinen hoitovaste (määritettynä HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista). Hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna 10 mg adefoviiridipivoksiilihoitoon. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määritettynä vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

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

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

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

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiili < 0,05.

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

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

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

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

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoprosiilille oli samankaltainen nukleosidilla aiemmin hoidetuilla (n = 51) ja nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla (n = 375) potilailla sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidilla hoidetusta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 69 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 88 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti HBV DNA-suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

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

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

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

Parametri ^a	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)											
	245 mg tenofoviiridisoprosiili n = 250						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoprosiiliin n = 125					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ^e	288 ^f	384 ^g	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%) HBeAg- häviäminen/ serokonversio HBsAg- häviäminen/ serokonversio	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 1/1 ⁿ	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0	ei oleel- linen 0/0 ^k	ei oleel- linen 1/1 ⁿ	ei oleel- linen 1/1 ⁿ

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

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

^g 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

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

^l 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

ⁿ Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoprosiili).

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoprosiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoprosiililla.

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

	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
Parametri ^a	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg- häviäminen/ serokonversio	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg- häviäminen/ serokonversio	5/ 4	8/ 6 ^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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (*Long Term Evaluation, LTE*) algoritmiin (LTE-analyysi) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-ITT).

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^l Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Parittaisen lähtötilanteen ja viikon 240 maksabiopsian tiedot olivat saatavissa 331/489 potilaalta, jotka jatkoivat tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 viikolla 240 (ks. alla taulukko 6).

95 prosentilla potilaista (225/237), joilla ei ollut kirroosia lähtötilanteessa, ja 99 prosentilla potilaista (93/94), joilla oli kirroosi lähtötilanteessa, ei tapahtunut fibroosissa muutosta eikä paranemista (Ishakin fibroosin pisteytys). 94 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa kirroosi (Ishakin fibroosin pisteytys: 5-6), 26 prosentilla (24) ei tapahtunut muutosta Ishakin fibroosin pisteytyksessä ja 72 prosentilla (68) ilmeni kirroosin regressio viikkoon 240 mennessä, mihin liittyi Ishakin fibroosin pisteytyksen aleneminen vähintään 2 pisteellä.

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

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

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin 245 mg tenofoviiridisoproksiililla aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log₁₀ kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi seerumin HBV DNA-arvon keskiarvon muutos lähtötasosta -5,74 log₁₀ kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

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

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiilin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA ≥ 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [< 29 IU/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV-määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritetun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)

Tutkimus GS-US-174-0108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivinekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviiridisoproksiilin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviiriin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset

turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittavaikutuksen vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

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

Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoiduilla potilailla viikolla 48

Parametri	Tutkimus 174-0108		
	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg/ tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
Siedettävyyden epä-onnistuminen (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasossa n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Keskiarvon muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä	-0,8	-0,9	-1,3
Keskiarvon muutos lähtötasosta MELD -pisteytyksessä	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

^b p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

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

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

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

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA $\geq 1\,000$ IU/ml) ja genotyyppistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 139 aikuista henkilöä. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % henkilöistä oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 henkilöllä 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 henkilöllä 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoidon jälkeen 115 henkilöllä 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 henkilöllä 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 henkilöllä 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 henkilöllä 65:sta (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla henkilöillä, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään, 13 henkilöllä 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 henkilöllä 68:sta (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista kahdella henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei serokonversiota anti-HBs:aan. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetulla henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen ja 2:lla näistä 5:stä esiintyi serokonversio anti-HBs:aan.

Kliininen resistenssi

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

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

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyyppitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyyppianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoprosiilihaarassa 5 henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli >400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoprosiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli kyseisillä potilailla saatavana 2:lta henkilöltä 4:stä. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) 52 potilasta (mukaan lukien 6 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoprosiilia enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48 (n = 6), viikolla 72 (n = 5), viikolla 96 (n = 4), viikolla 144 (n = 2) ja viikolla 192 (n = 3), arvioitiin genotyyppi. 54 potilasta (mukaan lukien 2 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutettua plasebohoitoa 72 viikon ajan, minkä jälkeen 52/54 potilasta sai tenofoviiridisoprosiilia

(PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 96 (n = 17), viikolla 144 (n = 7) ja viikolla 192 (n = 8), arvioitiin genotyyppi. Tenofoviiridisoproksiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substitutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatriksessa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoproksiilihoitoa sokkoutetusti saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasolla ja hoidon aikana potilaista, jotka siirtyivät avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon sokkoutetusta tenofoviiridisoproksiilihoidosta (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmä) tai plaseboidosta (PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmä) vähintään 48 viikon sokkoutetun hoidon jälkeen ja joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, oli saatavana 12:lle 16 potilaasta viikolla 96, 4:lle 6 potilaasta viikolla 144 ja 4:lle 4 potilaasta viikolla 192. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substitutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikoilla 48, 96, 144 tai 192.

Pediatriset potilaat

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

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

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

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

joita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla 96 viikkoa. BMD Z-pisteitä ei säädetty pituuden ja painon mukaan.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatriisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT (≥ 2 x yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferoni-pohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoproksiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vertailukelpoinen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idilla aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idilla aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoproksiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plaseboryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoproksiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoproksiilihoitoa (PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä (41,7 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 8:

Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) ^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)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD) ^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)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ei oleellinen

^a BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

^b Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Tutkimukseen GS-US-174-0144 osallistui 89 kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavaa HBsAg-negatiivista ja -positiivista 2 – < 12-vuotiaasta potilasta, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia enimmäisannoksella 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran vuorokaudessa 48 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA > 10⁵ kopiota/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonnessa. 77 %:lla (46/60) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 7 %:lla (2/29) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. 66 %:lla (38/58) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). 25 %

(14/56) tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmän potilaista ja 24 % (7/29) plaseboryhmän potilaista saavutti HBeAg-serokonversion viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli vastaavanlainen aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla siten, että aiemmin hoitamattomista tutkittavista 76 %:lla (38/50) ja aiemmin hoidetuista 80 %:lla (8/10) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli samanlainen myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, verrattuna potilaisiin, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-positiivisia. HBeAg-positiivisista 77 %:lla (43/56) ja HBeAg-negatiivisista 75,0 %:lla (3/4) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. HBV-genotyyppien jakautuminen lähtötilanteessa oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintymistiheydet olivat pienemmät ja keskenään samanlaiset (kumpikin 6,7 %). Vain yksi tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista oli lähtötilanteessa genotyyppiä E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat samanlaiset genotyypeissä A, B, C ja E [75–100 %:lla tutkittavista oli HBV DNA < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48], ja vasteiden määrät olivat pienemmät tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (55 %).

Vähintään 48 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 48 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 83,3 %:lla (50/60) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi avoimen tenofoviiridisoprosiilihoitoon saamisen jälkeen (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 62,1 %:lla (18/29) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 79,3 % ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 59,3 % (keskuslaboratorion kriteerien mukaan). HBeAg-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (33,9 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (34,5 %). Yhdelläkään tutkittavalla kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut todettu HBsAg-serokonversiota viikkoon 192 mennessä. Vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat säilyneet kaikilla genotyypeillä A, B ja C (80–100 %) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikon 192 kohdalla. Viikolla 192 havaittiin edelleen pienempiä vasteiden määriä tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (77 %), mutta määrät olivat parempia verrattuna viikon 48 tuloksiin (55 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla, viikolla 48 ja viikolla 192

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili	PLB	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD)	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos	NA	NA	-0,03 (0,464)	-0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB	Tenofoviiri-disoproksiili-tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili-tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili
lähtötasosta (SD)						
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD)	0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lannerangan BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Koko kehon BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, % ^b	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = ei oleellinen

^a Viikon 48 jälkeen ei ollut yhtään uutta tutkittavaa, jonka BMD olisi pienentynyt ≥ 4 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Viread-valmisteen käytöstä HIV:n ja kroonisen hepatiitti B:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

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

213-375 ng/ml. Tenofoviiridisoprosiiliin anto kevyen aterian kanssa ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi tenofoviirin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Ikä

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

Sukupuoli

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

Syntyperä

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

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

Krooninen hepatiitti B: Vakaan tilan tenofoviirialtistus HBV-tartunnan saaneilla nuorilla potilailla (12 – < 18-vuotiaita), jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen,

oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Tenofoviirialtistus 2 – < 12-vuotiailla pediatriisilla HBV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoprosiilia 6,5 mg/painokilo (tabletteina tai rakeina) maksimiannoksen ollessa 245 mg, oli samanlainen kuin altistukset, jotka saavutettiin HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriisilla potilailla, jotka saivat päivittäin tenofoviiridisoprosiilia 6,5 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa 245 mg.

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

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

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

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalisissa karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Kroskarmelloosinatrium
Laktoosimonohydraatti
Magnesiumstearaatti (E572)
Mikrokiteinen selluloosa (E460)
Esigelatinoitu tärkkelys

Tabletin päällys

Glyseroltriasetaatti (E1518)
Hypromelloosi (E464)
Indigokarmiini (E132)
Laktoosimonohydraatti
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

5 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropeenista valmistetulla lapsiturvallisella korkilla varustettu suuritiheyskorkinen polyeteenipurkki (HDPE), jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia ja silikageelikuivausainetta.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia, joissa on yksi purkki, joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja pakkauksia, joissa on 90 kalvopäällysteistä tablettia (3 purkkia, joissa kussakin 30 tablettia). Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTELUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTELUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. MYYNTELUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/02/2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14/12/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 33 mg/g rakeet

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi mittalusikallinen annostelee yhden gramman rakeita, mikä sisältää 33 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi gramma rakeita sisältää 622 mg mannitolia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Rakeet.

Valkoisia, mauttomiksi tehtyjä, päällystettyjä rakeita.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Viread 33 mg/g rakeet on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille 2 – < 6 -vuotiaille ja yli 6-vuotiaille pediatriksille potilaille, joilla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää, ja joille kiinteä annosmuoto ei ole sopiva.

Viread 33 mg/g rakeet on tarkoitettu myös kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille aikuisille, joille kiinteä annosmuoto ei ole sopiva.

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

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

Hepatiitti B -infektio

Viread 33 mg/g rakeet on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, joille kiinteä annosmuoto ei ole sopiva, ja joilla on:

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

- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Viread 33 mg/g rakeet on tarkoitettu myös sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien 12 – < 18-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoitoon, joille kiinteä annosmuoto ei ole sopiva, ja joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta ja jatkuvasti koholla olevista seerumin ALAT-tasoista, tai kohtalaisen tai vaikean tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö. Pediatrien potilaiden lääkityksen aloittamista koskevaa päätöksentekoa käsitellään kohdissa 4.2, 4.4, 4.8 ja 5.1.

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Aikuiset sekä 12 – < 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat ≥ 35 kg:

Suosittelun Viread-annos HIV:n hoitoon tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon on 245 mg kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa. Annos vastaa 7,5 mittalusikallista rakeita.

Viread on saatavana myös 245 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina HIV-1-infektion hoitoon ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon aikuisille ja 12 – < 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat ≥ 35 kg.

2 – < 12-vuotiaat lapset:

Suosittelun annos on 6,5 mg tenofoviiridisoproksiilia painokiloa kohden otettuna kerran päivässä ruuan kanssa. Ks. taulukko 1.

Viread-rakeiden 6,5 mg/kg:n annoksen käytöstä on vain vähän kliinistä tietoa. Sen vuoksi sen tehoa ja turvallisuutta on seurattava tarkasti.

Taulukko 1: Annostus 2 – < 12-vuotiaille pediatrien potilaille

Paino (kg)	Kerran päivässä Raelusikallisia	Kokonaisannos (mg) tenofoviiridisoproksiilia
10 – < 12	2	65
12 – < 14	2,5	82
14 – < 17	3	98
17 – < 19	3,5	114
19 – < 22	4	131
22 – < 24	4,5	147
24 – < 27	5	163
27 – < 29	5,5	180
29 – < 32	6	196
32 – < 34	6,5	212
34 – < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread on saatavana myös 123 mg:n, 163 mg:n ja 204 mg:n kalvopäällysteisenä tablettina käytettäväksi HIV-1-infektion ja kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon 6 – < 12-vuotiaille pediatrien potilaille, jotka painavat > 17 – < 35 kg ja joille kiinteä annosmuoto on sopiva. Ks. näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Pediatristien potilaiden (nuorten ja lasten) hoitopäätöksen tulee perustua potilaan tarpeiden huolelliseen harkintaan ja voimassaoleviin pediatriisiin hoito-ohjeisiin sekä ottaen huomioon myös lähtötason histologisten tietojen arvo. Jatkuvan hoidon tuottaman pitkäkestoisen virologisen suppression hyötyjä on punnittava suhteessa pitkittyneen hoidon riskeihin, joita ovat esimerkiksi resistentin hepatiitti B -viruksen ilmaantuminen sekä luu- ja munuaistoksisuuden pitkäaikaisiin vaikutuksiin liittyvät epävarmuustekijät (ks. kohta 4.4).

Seerumin ALAT-arvon on oltava pysyvästi kohonnut vähintään 6 kuukauden ajan ennen sellaisten pediatristien potilaiden hoitamista, joilla on HBeAg-positiivinen kroonisen hepatiitti B -infektio, joka johtuu maksasairaudesta ilman vajaatoimintaa potilaiden hoitamista, joiden tauti on HBeAg-negatiivinen.

Hoidon kesto aikuisilla ja pediatriisilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

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

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 12 kuukautta HBe-serokonversion vahvistamisen jälkeen (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä osoitettuna kahdessa peräkkäisessä seeruminäytteessä, joiden välillä on vähintään 3–6 kuukautta) tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasojen seuranta on säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon lopettamista voidaan harkita myös, kun on saavutettu vakaa virologinen suppressio (kesto vähintään kolme vuotta), edellyttäen, että seerumin ALAT- ja HBV DNA -tasojen seuranta on säännöllisesti hoidon päättymisen jälkeen mahdollisen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

Hoidon lopettamista ei suositella, jos aikuisella potilaalla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi.

Unohtunut annos

Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen 12 tunnin kuluessa annoksen normaalista ottamisajankohdasta, hänen tulee ottaa Viread-annoksensa ruuan kanssa mahdollisimman pian, ja seuraava annos normaalin annostusaikataulun mukaisesti. Jos potilas unohtaa ottaa Viread-annoksen ja muistaa sen vasta yli 12 tunnin kuluttua ja kun on jo melkein aika ottaa seuraava annos, potilaan ei tule ottaa unohtunutta annosta, vaan hänen tulee ottaa seuraava annoksensa normaalin annostusaikataulun mukaisesti.

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen annos. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Ikäkkäät

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

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiri eliminoiduu munuaisten kautta ja tenofoviirialtistus suureni munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla.

Aikuiset

Tenofoviiridisproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän

aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Annoksen muuttamista käytettäessä tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeita suositellaan potilailla, joiden kreatiniinin poistuma on < 50 ml/min.

Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 50-80 ml/min)

Rajallinen tieto kliinisistä tutkimuksista tukee 245 mg:n tenofoviiridisoproksiilin, joka vastaa 7,5 mittalusikallista rakeita, päivittäisen kerta-annoksen käyttöä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

Tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeiden päivittäisen annoksen muuttamista suositellaan potilailla, joilla on kohtalaisesti (kreatiniinin poistuma 30-49 ml/min) tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma > 30 ml/min) perustuen kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen mallinnukseen HIV-negatiivisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien henkilöt, joilla on vaativa loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoitoa. Näitä farmakokineettisiä mallinnustietoja ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma 30-49 ml/min)

132 mg (4 mittalusikallista) tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeiden antoa kerran päivässä suositellaan.

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

Potilaat, joiden kreatiniinin poistuma on 20-29 ml/min: 65 mg (2 mittalusikallista) tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeiden antoa kerran päivässä suositellaan.

Potilaat, joiden kreatiniinin poistuma on 10-19 ml/min: 33 mg (1 mittalusikallinen) tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeiden antoa kerran päivässä suositellaan.

Hemodialyysipotilaat: 16,5 mg (0,5 mittalusikallista) tenofoviiridisoproksiili 33 mg/g rakeita voidaan antaa jokaisen 4-tuntisen hemodialyysihoidon jälkeen.

Näitä annoksen muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Pediatriset potilaat

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

Heikentynyt maksan toiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa maksan toiminnan heikentymistä sairastavilla potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

Viread-rakeet on mitattava mukana toimitettavalla mittalusikalla. Yksi tasainen mittalusikallinen vastaa 1 g:n raecannosta, joka sisältää 33 mg tenofoviiridisoproksiilia. Viread-rakeet on sekoitettava astiassa pehmeään ruokaan, jota ei tarvitse pureskella, kuten jugurttiin, omenasoseeseen tai vauvanruokaan. Pehmeää ruokaa tarvitaan yksi ruokalusikallinen (15 ml) yhtä tasaista mittalusikallista kohti. Koko seos on nautittava välittömästi. Viread-rakeita ei saa sekoittaa nesteisiin.

Viread on otettava kerran päivässä, suun kautta ruuan kanssa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä tietoa

HIV-vasta-ainetestistä tulee tarjota kaikille HBV-infektiopotilaille ennen tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista (ks. alla *Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio*).

Hepatiitti B

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.
- Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.
- Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.5).

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuasiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinin poistuma on laskenut < 50 ml/min kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla aikuispotilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia).

Tenofoviiridisoproksiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita aikuispotilailla, joiden kreatiniinin poistuma on laskenut < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l).

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

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreitit, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidosfoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidosfoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa täten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

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

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallisesti tietoa. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Potilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinin poistuma < 50 ml/min), päivittäistä annosta tulee muuttaa ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

Luustoon liittyvät vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilin aiheuttamaan proksimaaliseen tubulopatiaan saattaa liittyä luustomuutoksia, kuten osteomalasiaa, joka voi ilmetä jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja harvinaisissa tapauksissa myötävaikuttaa murtumien syntymiseen (ks. kohta 4.8).

Tenofoviiridisoproksiilin käytön yhteydessä on todettu luuntiheyden (*bone mineral density*, BMD) pienenemistä HIV- tai HBV-infektiopotilailla tehdyissä, enintään 144 viikkoa kestäneissä satunnaistetuissa, kontrolloiduissa kliinisissä tutkimuksissa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Tämä BMD:n pieneneminen yleensä korjaantui hoidon lopettamisen jälkeen.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa.

Kaiken kaikkiaan, koska tenofoviiridisoproksiilihoitoon liittyy luustomuutoksia ja tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksista luiden terveyteen ja murtumarisktiin on vain vähän pitkäaikaistietoja, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja potilailla, joilla on osteoporoosi tai joilla on aiemmin ollut luunmurtumia.

Jos epäillään tai havaitaan luustomuutoksia, on konsultoitava asiantuntijaa.

Munuais- ja luuvaikutukset pediatriisilla potilailla

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

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

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

Munuaissairauksien hoitaminen

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoproksiilihoitoon keskeyttämistä. Tenofoviiridisoproksiilihoitoon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

Aikuisille annetut suositukset ovat voimassa (ks. yllä).

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Luustoon liittyvät vaikutukset

Viread voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoproksiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksista luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumarisktiin ei ole varmuutta (ks. kohta 5.1).

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

Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajallisia.

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

Hepatiitin paheneminen

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

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

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

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

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

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

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

Paino ja metaboliset parametrit

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

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii* aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

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

Osteonekroosi

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

Iäkkäät

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

Viread-rakeet sisältävät mannitolia, jolla on lievä laksatiivinen vaikutus.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

Samanaikaista käyttöä ei suositella

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Viread-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosiini

Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 2).

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

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

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

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

Muut yhteisvaikutukset

Alla olevassa taulukossa 2 esitetään tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa (taulukossa "↑" = suurenee, "↓" = pienenee, "↔" = ei muutosta, "b.i.d." = kahdesti päivässä, "q.d." = kerran päivässä).

Taulukko 2: Tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

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

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

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Ledipasviiri/sofosbuviri (90 mg/400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä atatsanaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä darunaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoprosiiliin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoprosiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Tenofoviiridisoprosiiliin ja sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä lopinaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoprosiiliin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviriin ja velpatasviiriin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviiriin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoprosiiliin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Sofosbuviriin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviriin ja velpatasviirin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri/velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä) ³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)	Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
Sofosbuviri (400 mg q.d.) + efavirentsi/emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.

¹ Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviiriin ja sofosbuviriin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

² Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

³ Tutkimus, joka toteutettiin ylimääräisellä 100 mg:n voksilapreviiriannoksella, jotta saavutettaisiin hepatiitti C -virusinfektiota sairastavilla potilailla odotettavissa olevat voksilapreviirialistukset.

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

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

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

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

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoproksiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imevälle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoproksiilia sen lisäksi, että imevälle annetaan B-hepatiitti-immunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoproksiilia (245 mg) kerran päivässä raskausviikoista 28–32 alkaen siihen asti, että synnytyksestä oli kulunut 1–2 kuukautta. Naisten ja heidän lastensa seuranta kesti enintään 12 kuukautta synnytyksen jälkeen. Näistä tuloksista ei ole käynyt ilmi turvallisuussignaleja.

Imetys

Hepatiitti B:tä sairastava äiti voi yleensä imettää lastaan, jos lapsi on saanut vastasyntyneenä asianmukaista hoitoa hepatiitti B:n ehkäisemiseksi.

Tenofoviiri erittyy ihmisen rintamaitoon hyvin pieninä pitoisuuksina, ja rintamaidon välityksellä tapahtuvan imeväisen altistuksen katsotaan olevan merkityksetön. Vaikka pitkäaikaistietoja on vain vähän, rintaruokituilla imeväisillä ei ole ilmoitettu haittavaikutuksia, ja äidit, joilla on HBV-tartunta ja jotka käyttävät tenofoviiridisoproksiilia, voivat imettää.

On suositeltavaa, etteivät HIV-tartunnan saaneet naiset imetä lapsiaan, jotta vältettäisiin HIV:n tarttuminen lapseen.

Hedelmällisyys

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

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenvedo

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

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

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

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

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutusten arviointi tenofoviiridisoproksiilin osalta perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoilletulon jälkeisistä kokemuksista saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset esitetään taulukossa 3.

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

Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HBV:ta koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin -4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) tai -3,9 ml/min/1,73 m² (käytettäessä MDRD-kaavaa [*modification of diet in renal disease*]), minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli -1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) ja -0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

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

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

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

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

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

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

Taulukko 3: Taulukkoyhteenveto tenofoviiridisoproksiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin saatuihin ja markkinoilletulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	hypokalemia ¹
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi

Esiintyvyys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
Yleiset:	päänsärky
<i>Ruansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Yleiset:	luuntiheyden pieneneminen ³
Melko harvinaiset:	rabdomyolyyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) ^{1, 2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia
Yleiset:	väsymys

¹ Tämä haittavaikutus saattaa esiintyä proksimaalisen tubulopatian seurauksena. Sen ei katsota olevan syy-yhteydessä tenofoviiridisoproksiiliin tämän sairauden puuttuessa.

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

³ Tämän haittavaikutuksen esiintyvyys arvioitiin tenofoviiridisoproksiilifumaraattia koskevasta, HBV-infektiopotilailla tehdyistä eri kliinisistä tutkimuksista saatujen turvallisuustietojen perusteella. Ks. myös kohdat 4.4 ja 5.1.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Heikentynyt munuaisten toiminta

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

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektioituneilla potilailla voi CART-hoidon aloitus laukaista piilevän opportunisti-infektion. Autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva ajan on raportoitu kuitenkin olevan vaihteleva, ja näitä tapahtumia voi ilmentua useita kuukausia hoidon aloittamisen jälkeen (ks. kohta 4.4).

Osteonekroosi

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

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Pediatriset potilaat

HIV-1

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatrisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiilialtistuksen mediaani oli 311 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoprosiilihoidon. Seitsemän potilaan glomerulusten laskennallisen suodatusnopeuden (eGFR) arvot olivat 70–90 ml/min/1,73 m². Näistä potilaista kolmella eGFR laski kliinisesti merkittävästi ja parani sen jälkeen, kun tenofoviiridisoprosiiliin käyttö keskeytettiin.

Krooninen hepatiitti B

Haittavaikutusten arviointi perustuu satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 – < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (n = 60) tai plaseboa (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla nuorilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoproksiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 – < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviiridisoproksiilia saaneilla henkilöillä BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityisryhmät

Iäkkäät

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

Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta

Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan Viread-valmisteella hoidettavilla aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

4.9 Yliannostus

Oireet

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

Hoito

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

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilifumaraatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin fumaraattisuola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepäävissä perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti

estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β , ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/l}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyyseissä.

HIV:iä koskevat tiedot

HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratoriokannan HIV-1_{IIIB} 50 % estoon (EC_{50}), on 1-6 $\mu\text{mol/l}$ lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1 $\mu\text{mol/l}$ HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisissa soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV_{BaL}:ia vastaan primääreissä monosyytti/makrofagisoluisissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC_{50} on 4,9 $\mu\text{mol/l}$ MT-4 soluissa.

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

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

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

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

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiiviainekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirensiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiiliin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/ mm^3 , plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 $\log_{10}$ kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja 18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla

potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

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

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log₁₀ kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log₁₀ kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log₁₀ kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

HBV:tä koskevat tiedot

HBV antiviraalinen aktiivisuus in vitro: Tenofoviirin *in vitro* antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC₅₀-arvot olivat 0,14–1,5 µmol/l, ja CC₅₀ (50 % sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

Resistenssi: HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrytyksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rT180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7-3,4-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rT180M-, rT184G-, rS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6-6,9-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9-10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaatiota sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofoviirille EC₅₀-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Alla olevassa taulukossa 4 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoprosiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiliin aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin

266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviiridisoproksiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli täydellinen hoitovaste (määritettynä HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista). Hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna 10 mg adefoviiridipivoksiilihoitoon. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määritettynä vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 4).

Tutkimuksessa GS-US-174-0103 tenofoviiridisoproksiiliryhmässä merkittävästi suuremmalla osalla potilaista oli ALAT-taso normalisoitunut ja HBsAg hävinnyt viikolla 48 kuin adefoviiridipivoksiiliryhmässä (ks. alla taulukko 4).

Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 48

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

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiili < 0,05.

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

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

^d ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

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

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviiridisoproksiilille oli samankaltainen nukleosidilla aiemmin hoidetuilla (n = 51) ja

nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla (n = 375) potilailla sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava (n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidilla hoidetusta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 69 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 88 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti HBV DNA-suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

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

Tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 potilaat saivat kaksoissokkohoitoa 48 viikon ajan (joko 245 mg tenofoviiridisoproksiiliä tai 10 mg adefoviiridipivoksiiliä), ja siirtyivät sen jälkeen ilman hoidon keskeytystä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon. GS-US-174-0102-tutkimuksessa 77 % ja GS-US-174-0103-tutkimuksessa 61 % potilaista oli mukana tutkimuksessa viikolle 384 asti. Viikoilla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 viraalista supressiota sekä biokemiallista ja serologista vastetta ylläpidettiin jatkamalla tenofoviiridisoproksiilihoitoa (ks. alla taulukot 5 ja 6).

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

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

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

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^l 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

ⁿ Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtricitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Taulukko 6: Tehoparametrit HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa

Parametri ^a	Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)											
	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	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 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%) HBeAg- häviäminen/ serokonversio	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg- häviäminen/ serokonversio	5/ 4	8/ 6 ^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 Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (*Long Term Evaluation, LTE*) algoritmiin (LTE-analyysi) – Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^d ALAT-arvon normalisointumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, mukaan lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-ITT).

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^l Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtritsitabiini (KM-tenofoviiridisoproksiili).

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

Parittaisen lähtötilanteen ja viikon 240 maksabiopsian tiedot olivat saatavissa 331/489 potilaalta, jotka jatkoivat tutkimuksissa GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 viikolla 240 (ks. alla taulukko 7).

95 prosentilla potilaista (225/237), joilla ei ollut kirroosia lähtötilanteessa, ja 99 prosentilla potilaista (93/94), joilla oli kirroosi lähtötilanteessa, ei tapahtunut fibroosissa muutosta eikä paranemista (Ishakin fibroosin pisteytys). 94 potilaasta, joilla oli lähtötilanteessa kirroosi (Ishakin fibroosin pisteytys: 5–6), 26 prosentilla (24) ei tapahtunut muutosta Ishakin fibroosin pisteytyksessä ja 72 prosentilla (68) ilmeni kirroosin regressio viikkoon 240 mennessä, mihin liittyi Ishakin fibroosin pisteytyksen aleneminen vähintään 2 pisteellä.

Taulukko 7: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa henkilöissä ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen

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

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

^b Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteytyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteytyksen huononemista.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin 245 mg tenofoviiridisoproksiililla aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log₁₀ kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytettävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi seerumin HBV DNA-arvon keskiarvon muutos lähtötasosta -5,74 log₁₀ kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

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

245 mg tenofoviiridisoproksiiliin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA $\geq$ 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [$<$ 29 IU/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV-määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritettun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108)

Tutkimus GS-US-174-0108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiiviainekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenoforiiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviirin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenoforiiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta

(20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipovoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittavaikutuksen vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

Kaiken kaikkiaan tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat liian rajallisia jotta voitaisiin vetää ratkaisevia johtopäätöksiä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoidosta *verrattuna* tenofoviiridisoprosiilihoitoon (ks. alla taulukko 8).

Taulukko 8: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoituilla potilailla viikolla 48

Parametri	Tutkimus 174-0108		
	Tenofoviiridisoprosiili 245 mg (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg/ tenofoviiridisoprosiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
Siedettävyyden epäonnistuminen (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNA n (%) < 400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALAT n (%) Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasossa n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
Keskiarvon muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä	-0,8	-0,9	-1,3
Keskiarvon muutos lähtötasosta MELD - pisteytyksessä	-1,8	-2,3	-2,6

^a p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

^b p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

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

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

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

245 mg tenofoviiridisoprosiilin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA $\geq 1\,000$ IU/ml) ja genotyyppistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli

adefoviiri-resistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoitoryhmään 139 aikuista henkilöä. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % henkilöistä oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 117 henkilöllä 141:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 51 henkilöllä 79:stä (65 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. 240 viikon emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiilihoiton jälkeen 115 henkilöllä 139:stä (83 %) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml ja 59 henkilöllä 83:sta (71 %) ALAT-arvot olivat normalisoituneet. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistettujen HBeAg-positiivisten joukosta 16 henkilöllä 65:stä (25 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 8 henkilöllä 65:sta (12 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla henkilöillä, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään, 13 henkilöllä 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 henkilöllä 68:sta (10 %) esiintyi anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. Tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista kahdella henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen viikkoon 240 mennessä, mutta ei serokonversiota anti-HBs:aan. Viidellä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetulla henkilöllä esiintyi HBsAg:n häviäminen ja 2:lla näistä 5:stä esiintyi serokonversio anti-HBs:aan.

Kliininen resistenssi

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

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

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiili-resistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyyppitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyyppianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoprosiilihaarassa 5 henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiini-resistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli >400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoprosiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli kyseisillä potilailla saatavana 2:lta henkilöltä 4:stä. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) 52 potilasta (mukaan lukien 6 potilasta, joilla oli lamivudiini-resistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoprosiilia enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti

tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48 (n = 6), viikolla 72 (n = 5), viikolla 96 (n = 4), viikolla 144 (n = 2) ja viikolla 192 (n = 3), arvioitiin genotyyppi. 54 potilasta (mukaan lukien 2 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutettua plasebohoitoa 72 viikon ajan, minkä jälkeen 52/54 potilasta sai tenofoviiridisoprosiilia (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 96 (n = 17), viikolla 144 (n = 7) ja viikolla 192 (n = 8), arvioitiin genotyyppi. Tenofoviiridisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substitutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

Pediatrisessa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoprosiilihoitoa sokkoutetusti saaneesta potilaasta, joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasolla ja hoidon aikana potilaista, jotka siirtyivät avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon sokkoutetusta tenofoviiridisoprosiilihoidosta (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) tai plaseboidosta (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä) vähintään 48 viikon sokkoutetun hoidon jälkeen ja joiden plasman HBV DNA oli > 400 kopiota/ml, oli saatavana 12:lle 16 potilaasta viikolla 96, 4:lle 6 potilaasta viikolla 144 ja 4:lle 4 potilaasta viikolla 192. Tenofoviiridisoprosiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substitutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikoilla 48, 96, 144 tai 192.

Pediatriset potilaat

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

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

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

BMD-arvon laskua on ilmoitettu pediatrisilla potilailla. Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilihoitoa tai stavudiini- tai tsidovudiinihoitoa, keskimääräinen lannerangan BMD Z-pistemäärä oli vastaavasti -1,034 ja -0,498 ja keskimääräinen koko kehon BMD Z-pistemäärä -0,471 ja -0,386 lähtötasolla. Tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä keskimääräiset muutokset viikolla 48 (satunnaistetun vaiheen lopussa) olivat vastaavasti lannerangan BMD Z-pistemäärässä 0,032 ja 0,087 ja koko kehon BMD Z-pistemäärässä -0,184 ja -0,027. Keskimääräinen lannerangan luomassaan lisääntymisen osuus viikolla 48 oli samanlainen

tenofoviiridisoproksiiliryhmässä ja stavudiini- tai tsidovudiiniryhmässä. Koko kehon luomassan kasvu oli pienempi tenofoviiridisoproksiiliryhmässä verrattuna stavudiini- tai tsidovudiiniryhmään. Yhdellä tenofoviiridisoproksiililla hoidetulla tutkimushenkilöllä ja ei yhdelläkään stavudiinilla tai tsidovudiinilla hoidetulla henkilöllä esiintyi merkittävä (> 4 %) lannerangan BMD:n aleneminen viikolla 48. Lannerangan BMD Z-pistemäärä laski -0,012 ja koko kehon pistemäärä -0,338 niillä 64 henkilöllä, joita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla 96 viikkoa. BMD Z -pisteitä ei säädetty pituuden ja painon mukaan.

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 8 pediatriisella potilaalla 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia, tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12 – < 18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT (≥ 2 x yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasoja], sai 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferoni-pohjaisia hoitoja (> 6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoproksiilia sisältämätöntä suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (> 16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna plaseboryhmän 31 %:iin (13/42). Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vertailukelpoinen nukleos(t)idillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleos(t)idilla aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleos(t)idilla aiemmin hoitamattomista potilaista, 84 % nukleos(t)idillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA-tason < 400 kopiota/ml viikolla 72. Kolmeakymmentäyhtä potilasta 32:sta nukleos(t)idillä aiemmin hoidetusta potilaasta oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT > 1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviiridisoproksiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) plaseboryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoproksiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviiridisoproksiilihoitoa (PLB-TDF-ryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmässä (41,7 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0115 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 9:

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili - tenofoviiri-disoproksiili	PLB - tenofoviiri-disoproksiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) ^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)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD) ^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)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ei oleellinen

^a BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

^b Ensimmäinen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Tutkimukseen GS-US-174-0144 osallistui 89 kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavaa HBsAg-negatiivista ja -positiivista 2 – < 12-vuotiaasta potilasta, jotka saivat 6,5 mg/kg tenofoviiridisoproksiilia enimmäisannoksella 245 mg (n = 60) tai plaseboa (n = 29) kerran vuorokaudessa 48 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, ja ehtona oli, että HBV DNA > 10⁵ kopiota/ml (~ 4,2 log₁₀ IU/ml) ja ALAT > 1,5 × normaalin yläraja (ULN) seulonnassa. 77 %:lla (46/60) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 7 %:lla (2/29) plaseboryhmän potilaista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. 66 %:lla (38/58) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilasta oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 48 verrattuna plaseboryhmän 15 %:iin (4/27). 25 % (14/56) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 24 % (7/29) plaseboryhmän potilaista saavutti HBsAg-serokonversion viikolla 48.

Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli vastaavanlainen aiemmin hoitamattomilla ja aiemmin hoidetuilla tutkittavilla siten, että aiemmin hoitamattomista tutkittavista 76 %:lla (38/50) ja aiemmin hoidetuista 80 %:lla (8/10) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. Vaste tenofoviiridisoprosiilihoitoon oli samanlainen myös tutkittavilla, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisia, verrattuna potilaisiin, jotka olivat lähtötilanteessa HBeAg-positiivisia. HBeAg-positiivisista 77 %:lla (43/56) ja HBeAg-negatiivisista 75,0 %:lla (3/4) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48. HBV-genotyyppien jakautuminen lähtötilanteessa oli samanlainen tenofoviiridisoprosiiliryhmässä ja plaseboryhmässä. Suurin osa tutkittavista oli joko genotyyppiä C (43,8 %) tai D (41,6 %), ja genotyyppien A ja B esiintymistiheydet olivat pienemmät ja keskenään samanlaiset (kumpikin 6,7 %). Vain yksi tenofoviiridisoprosiiliryhmään satunnaistetuista tutkittavista oli lähtötilanteessa genotyyppiä E. Yleisesti ottaen vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat samanlaiset genotyypeissä A, B, C ja E [75–100 %:lla tutkittavista oli HBV DNA < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 48], ja vasteiden määrät olivat pienemmät tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (55 %).

Vähintään 48 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviiridisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 48 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviiridisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 83,3 %:lla (50/60) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (69 IU/ml) viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi avoimen tenofoviiridisoprosiilihoitoon saamisen jälkeen (PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmä): 62,1 %:lla (18/29) PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 79,3 % ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 59,3 % (keskuslaboratorion kriteerien mukaan). HBeAg-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (33,9 %) ja PLB-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä (34,5 %). Yhdelläkään tutkittavalla kummassakaan hoitoryhmässä ei ollut todettu HBsAg-serokonversiota viikkoon 192 mennessä. Vasteet tenofoviiridisoprosiilihoitoon olivat säilyneet kaikilla genotyypeillä A, B ja C (80–100 %) tenofoviiridisoprosiili-tenofoviiridisoprosiiliryhmässä viikon 192 kohdalla. Viikolla 192 havaittiin edelleen pienempiä vasteiden määriä tutkittavilla, joiden infektiio oli genotyyppiä D (77 %), mutta määrät olivat parempia verrattuna viikon 48 tuloksiin (55 %).

Tutkimuksen GS-US-174-0144 luuntiheyttä (BMD) koskevista tiedoista on esitetty yhteenveto taulukossa 10:

Taulukko 10: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla, viikolla 48 ja viikolla 192

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoprosiili	PLB	Tenofoviiri-disoprosiili-tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili	Tenofoviiri-disoprosiili	PLB-tenofoviiri-disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD)	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)

	Lähtötaso		Viikko 48		Viikko 192	
	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili	Tenofoviiri-disoproksiili	PLB-tenofoviiri-disoproksiili
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD)	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD)	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Lannerangan BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Koko kehon BMD pienentynyt ≥ 4 % lähtötasosta, kumulatiivinen ilmaantuvuus ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, % ^b	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = ei oleellinen

^a Viikon 48 jälkeen ei ollut yhtään uutta tutkittavaa, jonka BMD olisi pienentynyt ≥ 4 %.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Viread-valmisteen käytöstä HIV:n ja kroonisen hepatiitti B:n hoidossa yhdessä tai useammassa pediatriisessa potilasryhmässä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

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

213-375 ng/ml. Tenofoviiridisoprosiiliin anto kevyen aterian kanssa ei kuitenkaan vaikuttanut merkittävästi tenofoviirin farmakokinetiikkaan.

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

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

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Ikä

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

Sukupuoli

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

Syntyperä

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriset potilaat

HIV-1: Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka arvioitiin kahdeksalla HIV-1-tartunnan saaneella nuorella potilaalla (12 – < 18-vuotiaita), joiden paino oli ≥ 35 kg, ja 23 HIV-1-tartunnan saaneella lapsella iältään 2 – < 12 vuotta (ks. alla taulukko 11). Tenofoviirialtistus näillä pediatrisilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen tai 6,5 mg/painokilo tenofoviiridisoprosiilia maksimiannokseen 245 mg saakka, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

Taulukko 11: Keskimääräiset ($\pm$ SD) tenofoviirin farmakokineettiset parametrit pediatrien potilaiden ikäryhmien mukaan

Annos ja lääkekuoto	245 mg kalvopäällysteinen tabletti 12 – < 18-vuotiaat (n = 8)	6,5 mg/kg rakeet 2 – < 12-vuotiaat (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

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

Tenofoviirialtistus 2 – < 12-vuotiailla pediatriassa HBV-tartunnan saaneilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/painokilo (tabletteina tai rakeina) maksimiannoksen ollessa 245 mg, oli samanlainen kuin altistukset, jotka saavutettiin HIV-1-tartunnan saaneilla 2 – < 12-vuotiailla pediatriassa potilailla, jotka saivat päivittäin tenofoviiridisoproksiilia 6,5 mg/painokilo maksimiannoksen ollessa 245 mg.

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu alle 2-vuotiailla lapsilla.

Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviiridisoproksiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta joilla aikuisen lähtötilanteen kreatiniinin poistuma (*Creatinine Clearance*, CrCl) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl > 80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50–79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30–49 ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun CrCl = 10–29 ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden CrCl oli > 80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta.

Kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen farmakokineettistä mallinnusta aikuisilla, joilla ei ole HIV- eikä HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, käytettiin annos- ja annosvälisuositusten määrittämiseen aikuisilla, joilla oli eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 4.2).

132 mg:n, 65 mg:n ja 33 mg:n tenofoviiridisoproksiili rakeiden annoksia kerran päivässä suositellaan aikuispotilaille, joiden laskettu kreatiniinin poistuma (CrCl) on 30–49 ml/min, 20–29 ml/min tai 10–19 ml/min vastaavasti. Vaikka näiden annosten ei odoteta aikaansaavan tarkasti samaa farmakokineettistä tenofoviiriprofiilia kuin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaalia ja jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia 245 mg kalvopäällysteinä tabletteina, niiden oletetaan tuottavan parhaan hyöty-/riskitasapainon potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

Henkilöillä joilla on hemodialyysiä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (*End Stage Renal Disease*, ESRD) (CrCl < 10 ml/min), hemodialyysin jälkeen annetun 16,5 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannoksen ennakoidaan rajoittavan tenofoviirin systeemistä kertymistä altistuksen ollessa tällöin noin 2-kertainen verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta on normaalia ja jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia 245 mg kalvopäällysteinä tabletteina. Tällä annossuosituksella pyritään rajoittamaan lääkkeen kertymistä ja ylläpitämään annosvälän ajan samanlaista riittävää tenofoviirin pohjapitoisuutta, kuin potilailla, joiden munuaisten toiminta on normaalia ja jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia 245 mg kalvopäällysteinä tabletteina.

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

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

Heikentynyt maksan toiminta

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

Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

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

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

Rotilla ja hiirillä suoritetuissa oraalissa karsinogeenisuustutkimuksissa ilmeni erittäin suurella annoksella pohjukaissuolikasvainten vähäistä esiintymistä hiirissä. Näillä löydöksillä tuskin on merkitystä ihmisille.

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviiridisoproksiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Etyyliselluloosa (E462)
Hydroksipropyyliselluloosa (E463)
Mannitoli (E421)
Piidioksidi (E551)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta.

6.4 Säilytys

Säilytä alle 25°C.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Polypropyleenista valmistetulla lapsiturvallisella korkilla varustettu suuritiheksinen polyetyleenipullo (HDPE), jossa on 60 g rakeita ja mittalusikka.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/003

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 05/02/2002
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 14/12/2011

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

LIITE II

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

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA(T) VALMISTAJA(T)

Erän vapauttamisesta vastaavan (vastaavien) valmistajan (valmistajien) nimi (nimet) ja osoite (osoitteet)

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Saksa

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

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

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

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

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

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

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

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit
tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 123 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia.

30 tablettia.

90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/004 30 kalvopäällysteistä tablettia.

EU/1/01/200/005 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viread 123 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

[vain ulkopakkauksessa]

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit
tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 163 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia.
30 tablettia.

90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/006 30 kalvopäällysteistä tablettia.

EU/1/01/200/007 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viread 163 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}

SN {numero}

NN {numero}

[vain ulkopakkauksessa]

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit
tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 204 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia.
30 tablettia.

90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/008 30 kalvopäällysteistä tablettia.
EU/1/01/200/009 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viread 204 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[vain ulkopakkauksessa]

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PURKIN JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit
tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää laktoosimonohydraattia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

30 kalvopäällysteistä tablettia.
30 tablettia.

90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.
90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) tablettia.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/001 30 kalvopäällysteistä tablettia.
EU/1/01/200/002 90 (3 purkkia, joissa kussakin 30) kalvopäällysteistä tablettia.

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viread 245 mg [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[vain ulkopakkauksessa]

**ULKOPAKKAUKSESSA JA SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT
MERKINNÄT**

PULLON JA PAKKAUKSEN ETIKETIN TEKSTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Viread 33 mg/g rakeet
tenofoviiridisoproksiili

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi mittalusikallinen annostelee yhden gramman rakeita, mikä sisältää 33 mg
tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää mannitolia.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

60 g rakeet.

Käytä mukana toimitettavaa mittalusikkaa.

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alle 25°C.

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/01/200/003

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Viread-rakeet [vain ulkopakkauksessa]

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

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

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC {numero}
SN {numero}
NN {numero}
[vain ulkopakkauksessa]

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit tenofoviiridisoproksiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Viread-valmistetta
3. Miten Viread-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viread-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään

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

Viread 123 mg tabletit ovat lääke HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon.

Viread 123 mg tabletit on tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Ne sopivat vain:

- **6 – < 12-vuotiaille lapsille**
- **jotka painavat 17 – < 22 kg**
- **joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.

Viread 123 mg tabletit ovat myös lääke kroonisen hepatiitti B:n eli HBV:n (hepatiitti B -viruksen) aiheuttaman infektion hoitoon.

Viread 123 mg tabletit on tarkoitettu lapsille. Tabletit sopivat vain:

- **6 – < 12-vuotiaille lapsille**
- **lapsille, jotka painavat 17 – < 22 kg**

Lapsesi voi saada Viread-valmistetta HBV:n hoitoon, vaikka hänellä ei olisi HIV:tä.

Tämä lääke ei paranna HIV-tartuntaa. Kun lapsesi ottaa Viread-valmistetta, hän voi silti saada tulehduksia tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Lapsesi voi myös tartuttaa HBV:n toisille ihmisille. Siksi on tärkeää jatkaa tarkoituksenmukaisia varotoimia, jotta vältetään tartuttamasta toisia ihmisiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Viread-valmistetta

Älä anna Viread-valmistetta

- **jos lapsesi on allerginen** tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.

→ Jos tämä koskee lastasi, **kerro välittömästi asiasta lapsesi lääkärille äläkä anna lapsellesi Viread-valmistetta.**

Varoitukset ja varotoimet

- HIV-infektion yhteydessä Viread 123 mg tabletit sopivat vain **lapsille, joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.
- **Tarkista lapsesi ikä ja paino**, jotta tiedät, ovatko Viread 123 mg tabletit hänelle sopivia. Ks. *Lapset ja nuoret*.

Viread ei vähennä HBV:n tarttumisen vaaraa toisille ihmisille seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Noudata asianomaisia varotoimenpiteitä tämän ehkäisemiseksi.

Keskustele lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin annat lapsellesi Viread-valmistetta.

- **Jos lapsellasi on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia hänen munuaisissaan.** Viread-valmistetta ei saa antaa lapsille, joilla on ongelmia munuaisissa. Viread-valmisteella saattaa olla vaikutus lapsesi munuasiin hoidon aikana. Ennen hoidon aloittamista lapsesi lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen lapsesi munuaisten toiminnan. Lapsesi lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seurataksesi munuaisten toimintaa.

Viread-valmistetta ei yleensä oteta muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa lapsesi munuaisia (ks. *Muut lääkevalmisteet ja Viread*). Ellei tätä voida välttää, lapsesi lääkäri tulee seuraamaan lapsesi munuaisten toimintaa kerran viikossa.

- **Jos lapsesi sairastaa osteoporoosia**, hänellä on aiemmin ollut luunmurtuma tai hänellä on luustoon liittyviä häiriöitä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lastasi hoitavalle lääkärille, jos lapsellasi on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat tenofoviiridisoproksiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville HIV-aikuispotilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat

niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, kerro lapsesi lääkärille.

- **Keskustele lapsesi lääkärin kanssa jos lapsellasi on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos lapsellasi on hepatiitti B -infektio, lapsesi lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan hänelle parhaiten sopivan hoidon. Jos lapsellasi on ollut maksasairaus tai krooninen hepatiitti B -infektio, lapsesi lääkäri saattaa tehdä verikokeita hänen maksansa toiminnan seuraamiseksi.
- **Kiinnitä huomiota infektioiden.** Jos lapsellasi on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja hän saa muun infektion, hänelle saattaa kehittyä infektio- tai tulehdusoireita tai aiemman infektion oireet saattavat pahentua hänen aloitettuaan Viread-hoidon. Nämä oireet voivat olla viite siitä, että lapsesi elimistön parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Kiinnitä huomiota tulehdus- tai infektiomerkkeihin lapsesi aloitettua Viread-hoidon. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta, **kerro välittömästi asiasta lapsesi lääkärille.**

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

Lapset ja nuoret

Viread 123 mg tabletit **sopivat vain:**

- **HIV-1-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 17 – < 22 kg ja joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.
- **HBV-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 17 – < 22 kg.**

Viread 123 mg tabletit **eivät** sovi seuraaville ryhmille:

- **Ei** lapsille, jotka painavat alle 17 kg tai 22 kg ja yli. Ota yhteyttä lapsesi lääkäriin, jos lapsesi paino on sallittujen rajojen ulkopuolella.
- **Ei** alle 6-vuotiaille eikä 12-vuotiaille tai sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.

Katso annostus kohdasta 3, *Miten lapsesi ottaa Viread-valmistetta.*

Muut lääkevalmisteet ja Viread

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos hän parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

- Jos lapsellasi on sekä HBV että HIV, **älä lopeta mitään lääkärin määräämää HIV-lääkitystä** lapsen aloittaessa Viread-hoidon.
- **Älä anna lapsellesi Viread-valmistetta** jos hän ennestään käyttää muita tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkkeitä. Älä anna Viread-valmistetta yhdessä adefoviiridipivoksiilia (lääke, jota käytetään kroonisen hepatiitti B -infektioon hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa.

- **On hyvin tärkeää, että kerrot lapsesi lääkärille, jos lapsesi käyttää muita lääkkeitä, jotka saattavat vaurioittaa hänen munuaisiaan.**

Niihin kuuluvat:

- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioon)
 - amfoterisiini B (sieni-infektioon)
 - foskarneetti, gansikloviiri tai sidosfoviiri (virusinfektioon)
 - interleukiini-2 (syövän hoitoon)
 - adefoviiridipivoksiili (HBV:n hoitoon)
 - takrolimuusi (immuunijärjestelmän suppressioon)
 - tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua)
- **Muut didanosinia sisältävät, HIV-infektioon käytettävät lääkkeet:** Viread-valmisteen otto muiden didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosinin pitoisuuksia lapsesi veressä ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisoproksiilia ja didanosinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti. Lapsesi lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako lastasi tenofoviirin ja didanosinin yhdistelmällä.
 - **On myös tärkeää kertoa lääkärille,** jos lapsesi ottaa ledipasviiria/sofosbuviriia, sofosbuviriia/velpatasviiriä tai sofosbuviriia/velpatasviiriä/voksilapreviiriä hepatiitti C -infektion hoitoon.

Viread ruuan ja juoman kanssa

Anna Viread-valmistetta yhdessä ruuan kanssa (esim. aterialla tai välipalalla).

Raskaus ja imetys

Jos lapsesi on raskaana tai imettää tai hän epäilee olevansa raskaana, kysy lapsesi lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Jos lapsesi on ottanut Viread-valmistetta** raskauden aikana, lapsesi lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti vauvan kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet Viread-valmisteen kaltaisia lääkkeitä (nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä) raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä viruksen tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.
- Jos lapsellasi on HBV ja hänen vauvansa on saanut hoitoa hepatiitti B -tartunnan ehkäisemiseksi vastasyntyneenä, lapsesi voi mahdollisesti imettää vauvaansa, mutta keskustele ensin lastasi hoitavan lääkärin kanssa lisätietojen saamiseksi.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille äideille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos lapsesi imettää tai harkitsee imettämistä, **keskustele asiasta lapsesi lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viread voi aiheuttaa huimausta. Jos lastasi huimaa Viread-hoidon aikana, hän ei saa **ajaa moottoriajoneuvolla tai polkupyörällä** tai käyttää mitään työvälineitä tai koneita.

Viread sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, **keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.**

Viread sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Viread-valmistetta otetaan

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

Suositteltu annos on:

- **6 – < 12-vuotiaat lapset, jotka painavat 17 – < 22 kg:**
1 tabletti päivässä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).

Lapsesi lääkäri tarkkailee lapsesi painoa.

Lapsesi täytyy aina ottaa lääkärin määräämä annos sen varmistamiseksi, että lääkehoito on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annosta, ellei lapsesi lääkäri neuvo sinua niin tekemään.

Jos lapsellasi on HIV-infektio, lapsesi lääkäri määrää Viread-valmistetta muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa.

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

Jos lapsesi ottaa enemmän Viread-valmistetta kuin hänen pitäisi

Jos lapsesi ottaa vahingossa liian monta Viread-tablettia, hänellä voi olla lisääntynyt riski tästä lääkkeestä johtuvien mahdollisten haittavaikutusten saamiseen (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Ota yhteys lapsesi lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä lapsesi on ottanut.

Jos lapsesi unohtaa ottaa Viread-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda antaa yhtäkään Viread-annosta. Jos lapseltasi jää annos välistä, laske kuinka pitkään siitä on, kun hänen olisi pitänyt ottaa se.

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

Jos lapsesi oksentaa alle 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteen ottamisen jälkeen, anna lapsellesi toinen tabletti. Lapsesi ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteen ottamisesta.

Jos lapsesi lopettaa Viread-valmisteen oton

Älä keskeytä Viread-valmisteen antamista lapsellesi ilman lapsesi lääkärin lupaa. Viread-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lapsesi lääkärin suositaman hoidon tehon alenemiseen.

Jos lapsellasi on hepatiitti B tai sekä HIV-infektio että hepatiitti B (samanaikainen infektio), on hyvin tärkeää, ettet lopeta Viread-hoitoa keskustelematta asiasta lapsesi lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Viread-hoidon lopettamisen jälkeen. Lapseltasi joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

- Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Viread-valmisteen käytön mistä syystä tahansa, etenkin, jos lapsellasi esiintyy haittavaikutuksia tai jos hänellä on jokin muu sairaus.
- Kerro lapsesi lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.
- Ota yhteys lapsesi lääkäriin ennen kuin lapsesi aloittaa uudelleen Viread-tablettien käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro niistä välittömästi lapsesi lääkärille

- **maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on **harvinainen** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta potilaasta) mutta vakava haittavaikutus, joka voi johtaa kuolemaan. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu

→ Jos epäilet, että lapsellasi on **maitohappoasidoosi**, ota **välittömästi yhteys lapsesi lääkäriin**.

Muut mahdolliset vakavat haittavaikutukset

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

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

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

- munuaistulehdus, **runsavirtsaisuus ja janon tunne**
- lapsesi **virtsamuutokset** ja **selkäkipu** johtuen munuaisongelmista, myös munuaisten vajaatoiminnasta

- luiden pehmeneminen (yhdessä **luukivun** kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), joka voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena
- **rasvamaksa**

→ Jos arvelet, että lapsellasi saattaa olla jokin näistä vakavista haittavaikutuksista, keskustele lapsesi lääkärin kanssa.

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

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

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- ilmavaivat, luukato

Kokeet voivat myös osoittaa:

- maksan toimintahäiriöitä

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

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- haiman toimintahäiriöitä

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V**

luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viread-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viread sisältää

- **Vaikuttava aine on** tenofoviiri. Yksi Viread-tabletti sisältää 123 mg tenofoviiridisopoksiilia (fumaraattina).
- **Muut aineet ovat** mikrokiteinen selluloosa (E460), esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti (E572), jotka muodostavat tabletin ytimen, ja laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171) ja glyserolitrilasetaatti (E1518), jotka muodostavat tabletin päällysteen. Katso kohtaa 2, ”Viread sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia kolmionmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 8,5 mm ja joiden yhdellä puolella on merkintä ”GSI” ja toisella merkintä ”150”. Viread 123 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa. Jokaisessa purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja 3 purkkia, joissa on kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit tenofoviiridisoproksiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Viread-valmistetta
3. Miten Viread-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viread-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään

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

Viread 163 mg tabletit ovat lääke HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon.

Viread 163 mg tabletit on tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Ne sopivat vain:

- **6 – < 12-vuotiaille lapsille**
- **jotka painavat 22 – < 28 kg**
- **joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.

Viread 163 mg tabletit ovat myös lääke kroonisen hepatiitti B:n eli HBV:n (hepatiitti B -viruksen) aiheuttaman infektion hoitoon.

Viread 163 mg tabletit on tarkoitettu lapsille. Tabletit sopivat vain:

- **6 – < 12-vuotiaille lapsille**
- **lapsille, jotka painavat 22 – < 28 kg**

Lapsesi voi saada Viread-valmistetta HBV:n hoitoon, vaikka hänellä ei olisi HIV:tä.

Tämä lääke ei paranna HIV-tartuntaa. Kun lapsesi ottaa Viread-valmistetta, hän voi silti saada tulehduksia tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Lapsesi voi myös tartuttaa HBV:n toisille ihmisille. Siksi on tärkeää jatkaa tarkoituksenmukaisia varotoimia, jotta vältetään tartuttamasta toisia ihmisiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Viread-valmistetta

Älä anna Viread-valmistetta

- **jos lapsesi on allerginen** tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.

→ Jos tämä koskee lastasi, **kerro välittömästi asiasta lapsesi lääkärille äläkä anna lapsellesi Viread-valmistetta.**

Varoitukset ja varotoimet

- HIV-infektion yhteydessä Viread 163 mg tabletit sopivat vain **lapsille, joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.
- **Tarkista lapsesi ikä ja paino**, jotta tiedät, ovatko Viread 163 mg tabletit hänelle sopivia. Ks. *Lapset ja nuoret*.

Viread ei vähennä HBV:n tarttumisen vaaraa toisille ihmisille seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Keskustele lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin annat lapsellesi Viread-valmistetta.

- **Jos lapsellasi on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia hänen munuaisissaan.** Viread-valmistetta ei saa antaa lapsille, joilla on ongelmia munuaisissa. Viread-valmisteen saattama vaikutus lapsesi munuasiin hoidon aikana. Ennen hoidon aloittamista lapsesi lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen lapsesi munuaisten toiminnan. Lapsesi lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seurataksesi munuaisten toimintaa.

Viread-valmistetta ei yleensä oteta muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa lapsesi munuaisia (ks. *Muut lääkevalmisteet ja Viread*). Ellei tätä voida välttää, lapsesi lääkäri tulee seuraamaan lapsesi munuaisten toimintaa kerran viikossa.

- **Jos lapsesi sairastaa osteoporoosia**, hänellä on aiemmin ollut luunmurtuma tai hänellä on luustoon liittyviä häiriöitä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lastasi hoitavalle lääkärille, jos lapsellasi on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat tenofoviiridisoproksiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville HIV-aikuispotilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat

niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, kerro lapsesi lääkärille.

- **Keskustele lapsesi lääkärin kanssa jos lapsellasi on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos lapsellasi on hepatiitti B -infektio, lapsesi lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan hänelle parhaiten sopivan hoidon. Jos lapsellasi on ollut maksasairaus tai krooninen hepatiitti B -infektio, lapsesi lääkäri saattaa tehdä verikokeita hänen maksansa toiminnan seuraamiseksi.
- **Kiinnitä huomiota infektioiden.** Jos lapsellasi on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja hän saa muun infektion, hänelle saattaa kehittyä infektio- tai tulehdusoireita tai aiemman infektion oireet saattavat pahentua hänen aloitettuaan Viread-hoidon. Nämä oireet voivat olla viite siitä, että lapsesi elimistön parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Kiinnitä huomiota tulehdus- tai infektiomerkkeihin lapsesi aloitettua Viread-hoidon. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta, **kerro välittömästi asiasta lapsesi lääkärille.**

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

Lapset ja nuoret

Viread 163 mg tabletit **sopivat vain:**

- **HIV-1-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 22 – < 28 kg ja joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia
- **HBV-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 22 – < 28 kg.**

Viread 163 mg tabletit **eivät** sovi seuraaville ryhmille:

- **Ei** lapsille, jotka painavat alle 22 kg tai 28 kg ja yli. Ota yhteyttä lapsesi lääkäriin, jos lapsesi paino on sallittujen rajojen ulkopuolella.
- **Ei** alle 6-vuotiaille eikä 12-vuotiaille tai sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.

Katso annostus kohdasta 3, *Miten lapsesi ottaa Viread-valmistetta.*

Muut lääkevalmisteet ja Viread

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos hän parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

- Jos lapsellasi on sekä HBV että HIV, **älä lopeta mitään lääkärin määräämää HIV-lääkitystä** lapsen aloittaessa Viread-hoidon.
- **Älä anna lapsellesi Viread-valmistetta** jos hän ennestään käyttää muita tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkkeitä. Älä anna Viread-valmistetta yhdessä adefoviiridipivoksiilia (lääke, jota käytetään kroonisen hepatiitti B -infektioon hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa.

- **On hyvin tärkeää, että kerrot lapsesi lääkärille, jos lapsesi käyttää muita lääkkeitä, jotka saattavat vaurioittaa hänen munuaisiaan.**

Niihin kuuluvat:

- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioon)
 - amfoterisiini B (sieni-infektioon)
 - foskarneetti, gansikloviiri tai sidosfoviiri (virusinfektioon)
 - interleukiini-2 (syövän hoitoon)
 - adefoviiridipivoksiili (HBV:n hoitoon)
 - takrolimuusi (immuunijärjestelmän suppressioon)
 - tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua)
- **Muut didanosinia sisältävät, HIV-infektioon käytettävät lääkkeet:** Viread-valmisteen otto muiden didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosinin pitoisuuksia lapsesi veressä ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisoproksiilia ja didanosinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti. Lapsesi lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako lastasi tenofoviirin ja didanosinin yhdistelmällä.
 - **On myös tärkeää kertoa lääkärille,** jos lapsesi ottaa ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria hepatiitti C -infektion hoitoon.

Viread ruuan ja juoman kanssa

Anna Viread-valmistetta yhdessä ruuan kanssa (esim. aterialla tai välipalalla).

Raskaus ja imetys

Jos lapsesi on raskaana tai imettää tai hän epäilee olevansa raskaana, kysy lapsesi lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Jos lapsesi on ottanut Viread-valmistetta** raskauden aikana, lapsesi lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti vauvan kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet Viread-valmisteen kaltaisia lääkkeitä (nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä) raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä viruksen tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.
- Jos lapsellasi on HBV ja hänen vauvansa on saanut hoitoa hepatiitti B -tartunnan ehkäisemiseksi vastasyntyneenä, lapsesi voi mahdollisesti imettää vauvaansa, mutta keskustele ensin lastasi hoitavan lääkärin kanssa lisätietojen saamiseksi.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille äideille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos lapsesi imettää tai harkitsee imettämistä, **keskustele asiasta lapsesi lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viread voi aiheuttaa huimausta. Jos lastasi huimaa Viread-hoidon aikana, hän ei saa **ajaa moottoriajoneuvolla tai polkupyörällä** tai käyttää mitään työvälineitä tai koneita.

Viread sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, **keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.**

Viread sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Viread-valmistetta otetaan

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

Suositteltu annos on:

- **6 – < 12-vuotiaat lapset, jotka painavat 22 – < 28 kg:**
1 tabletti päivässä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).

Lapsesi lääkäri tarkkailee lapsesi painoa.

Lapsesi täytyy aina ottaa lääkärin määräämä annos sen varmistamiseksi, että lääkehoito on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annosta, ellei lapsesi lääkäri neuvo sinua niin tekemään.

Jos lapsellasi on HIV-infektio, lapsesi lääkäri määrää Viread-valmistetta muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa.

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

Jos lapsesi ottaa enemmän Viread-valmistetta kuin hänen pitäisi

Jos lapsesi ottaa vahingossa liian monta Viread-tablettia, hänellä voi olla lisääntynyt riski tästä lääkkeestä johtuvien mahdollisten haittavaikutusten saamiseen (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Ota yhteys lapsesi lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä lapsesi on ottanut.

Jos lapsesi unohtaa ottaa Viread-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda antaa yhtäkään Viread-annosta. Jos lapseltasi jää annos välistä, laske kuinka pitkään siitä on, kun hänen olisi pitänyt ottaa se.

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

Jos lapsesi oksentaa alle 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteen ottamisen jälkeen, anna lapsellesi toinen tabletti. Lapsesi ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteen ottamisesta.

Jos lapsesi lopettaa Viread-valmisteen oton

Älä keskeytä Viread-valmisteen antamista lapsellesi ilman lapsesi lääkärin lupaa. Viread-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lapsesi lääkärin suositaman hoidon tehon alenemiseen.

Jos lapsellasi on hepatiitti B tai sekä HIV-infektio että hepatiitti B (samanaikainen infektio), on hyvin tärkeää, ettet lopeta Viread-hoitoa keskustelematta asiasta lapsesi lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Viread-hoidon lopettamisen jälkeen. Lapseltasi joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

- Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Viread-valmisteen käytön mistä syystä tahansa, etenkin, jos lapsellasi esiintyy haittavaikutuksia tai jos hänellä on jokin muu sairaus.
- Kerro lapsesi lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.
- Ota yhteys lapsesi lääkäriin ennen kuin lapsesi aloittaa uudelleen Viread-tablettien käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro niistä välittömästi lapsesi lääkärille

- **maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on **harvinainen** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta potilaasta) mutta vakava haittavaikutus, joka voi johtaa kuolemaan. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu

→ Jos epäilet, että lapsellasi on **maitohappoasidoosi**, ota **välittömästi yhteys lapsesi lääkäriin**.

Muut mahdolliset vakavat haittavaikutukset

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

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

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

- munuaistulehdus, **runsasvirtsaisuus ja janon tunne**
- lapsesi **virtsamuutokset** ja **selkäkipu** johtuen munuaisongelmista, myös munuaisten vajaatoiminnasta

- luiden pehmeneminen (yhdessä **luukivun** kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), joka voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena
- **rasvamaksa**

→ Jos arvelet, että lapsellasi saattaa olla jokin näistä vakavista haittavaikutuksista, keskustele lapsesi lääkärin kanssa.

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

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

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- ilmavaivat, luukato

Kokeet voivat myös osoittaa:

- maksan toimintahäiriöitä

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

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- haiman toimintahäiriöitä

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V**

luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viread-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viread sisältää

- **Vaikuttava aine on** tenofoviiri. Yksi Viread-tabletti sisältää 163 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).
- **Muut aineet ovat** mikrokiteinen selluloosa (E460), esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti (E572), jotka muodostavat tabletin ytimen, ja laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171) ja glyserolitrilasetaatti (E1518), jotka muodostavat tabletin päällysteen. Katso kohtaa 2, ”Viread sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia pyöreitä kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden halkaisija on 10,7 mm ja joiden yhdellä puolella on merkintä ”GSI” ja toisella merkintä ”200”. Viread 163 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa. Jokaisessa purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja 3 purkkia, joissa on kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit tenofoviiridisoproksiili

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Viread-valmistetta
3. Miten Viread-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viread-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään

Viread sisältää vaikuttavaa ainetta *tenofoviiridisoproksiilia*. Tämä vaikuttava aine on HIV-infektion tai HBV-infektion tai kummankin hoitoon käytettävä *antiretroviraalinen* tai antiviraalinen lääke. Tenofoviiri on *nukleotidikäänteiskopioijaentsyymin estäjä*, josta käytetään yleisesti NRTI-nimitystä. Sen vaikutus perustuu virusten lisääntymiselle tärkeän entsyymin (HIV:ssä *käänteiskopioijan*, hepatiitti B -viruksessa *DNA-polymeraasin*) normaalin toiminnan estoon. HIV-infektion hoidossa Viread-valmistetta tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Viread 204 mg tabletit ovat lääke HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon.

Viread 204 mg tabletit on tarkoitettu käytettäväksi lapsille. Ne sopivat vain:

- **6 – < 12-vuotiaille lapsille**
- **jotka painavat 28 – < 35 kg**
- **joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.

Viread 204 mg tabletit ovat myös lääke kroonisen hepatiitti B:n eli HBV:n (hepatiitti B -viruksen) aiheuttaman infektion hoitoon.

Viread 204 mg tabletit on tarkoitettu lapsille. Tabletit sopivat vain:

- **6 – < 12-vuotiaille lapsille**
- **lapsille, jotka painavat 28 – < 35 kg**

Lapsesi voi saada Viread-valmistetta HBV:n hoitoon, vaikka hänellä ei olisi HIV:tä.

Tämä lääke ei paranna HIV-tartuntaa. Kun lapsesi ottaa Viread-valmistetta, hän voi silti saada tulehduksia tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Lapsesi voi myös tartuttaa HBV:n toisille ihmisille. Siksi on tärkeää jatkaa tarkoituksenmukaisia varotoimia, jotta vältetään tartuttamasta toisia ihmisiä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin lapsesi ottaa Viread-valmistetta

Älä anna Viread-valmistetta

- **jos lapsesi on allerginen** tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.

→ Jos tämä koskee lastasi, **kerro välittömästi asiasta lapsesi lääkärille äläkä anna lapsellesi Viread-valmistetta.**

Varoitukset ja varotoimet

- HIV-infektion yhteydessä Viread 204 mg tabletit sopivat vain **lapsille, joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.
- **Tarkista lapsesi ikä ja paino**, jotta tiedät, ovatko Viread 204 mg tabletit hänelle sopivia. Ks. *Lapset ja nuoret*.

Viread ei vähennä HBV:n tarttumisen vaaraa toisille ihmisille seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Keskustele lapsesi lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

Keskustele lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin annat lapsellesi Viread-valmistetta.

- **Jos lapsellasi on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia hänen munuaisissaan.** Viread-valmistetta ei saa antaa lapsille, joilla on ongelmia munuaisissa. Viread-valmisteen saattama vaikutus lapsesi munuasiin hoidon aikana. Ennen hoidon aloittamista lapsesi lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen lapsesi munuaisten toiminnan. Lapsesi lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seurataksesi munuaisten toimintaa.

Viread-valmistetta ei yleensä oteta muiden lääkkeiden kanssa, jotka saattavat vaurioittaa lapsesi munuaisia (ks. *Muut lääkevalmisteet ja Viread*). Ellei tätä voida välttää, lapsesi lääkäri tulee seuraamaan lapsesi munuaisten toimintaa kerran viikossa.

- **Jos lapsesi sairastaa osteoporoosia**, hänellä on aiemmin ollut luunmurtuma tai hänellä on luustoon liittyviä häiriöitä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lastasi hoitavalle lääkärille, jos lapsellasi on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat tenofoviiridisoproksiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

Joillekin antiretroviraalista yhdistelmähoitoa saaville HIV-aikuispotilaille voi ilmaantua osteonekroosiksi kutsuttu luustosairaus (luukudoksen kuolema luun verenkierron heikentyessä). Sairauden kehittymiselle voi olla useita riskitekijöitä. Tällaisia voivat olla mm. antiretroviraalisen yhdistelmähoidon kesto, kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vakava immuunivasteen heikentyminen ja suuri painoindeksi. Osteonekroosin oireita ovat

niveljäykkyys, nivelsärky ja nivelkivut (erityisesti lonkan, polven ja olkapään alueella) ja liikkumisvaikeudet. Jos huomaat jonkun näistä oireista, kerro lapsesi lääkärille.

- **Keskustele lapsesi lääkärin kanssa jos lapsellasi on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos lapsellasi on hepatiitti B -infektio, lapsesi lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan hänelle parhaiten sopivan hoidon. Jos lapsellasi on ollut maksasairaus tai krooninen hepatiitti B -infektio, lapsesi lääkäri saattaa tehdä verikokeita hänen maksansa toiminnan seuraamiseksi.
- **Kiinnitä huomiota infektioiden.** Jos lapsellasi on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja hän saa muun infektion, hänelle saattaa kehittyä infektio- tai tulehdusoireita tai aiemman infektion oireet saattavat pahentua hänen aloitettuaan Viread-hoidon. Nämä oireet voivat olla viite siitä, että lapsesi elimistön parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Kiinnitä huomiota tulehdus- tai infektiomerkkeihin lapsesi aloitettua Viread-hoidon. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta, **kerro välittömästi asiasta lapsesi lääkärille.**

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

Lapset ja nuoret

Viread 204 mg tabletit **sopivat vain:**

- **HIV-1-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 28 – < 35 kg ja joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia
- **HBV-tartunnan saaneille 6 – < 12-vuotiaille lapsille, jotka painavat 28 – < 35 kg.**

Viread 204 mg tabletit **eivät** sovi seuraaville ryhmille:

- **Ei** lapsille, jotka painavat alle 28 kg tai 35 kg ja yli. Ota yhteyttä lapsesi lääkäriin, jos lapsesi paino on sallittujen rajojen ulkopuolella.
- **Ei** alle 6-vuotiaille eikä 12-vuotiaille tai sitä vanhemmille lapsille ja nuorille.

Katso annostus kohdasta 3, *Miten lapsesi ottaa Viread-valmistetta.*

Muut lääkevalmisteet ja Viread

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos hän parhaillaan ottaa, on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä.

- Jos lapsellasi on sekä HBV että HIV, **älä lopeta mitään lääkärin määräämää HIV-lääkitystä** lapsen aloittaessa Viread-hoidon.
- **Älä anna lapsellesi Viread-valmistetta**, jos hän ennestään käyttää muita tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkkeitä. Älä anna Viread-valmistetta yhdessä adefoviiridipivoksiilia (lääke, jota käytetään kroonisen hepatiitti B -infektioon hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa.

- **On hyvin tärkeää, että kerrot lapsesi lääkärille, jos lapsesi käyttää muita lääkkeitä, jotka saattavat vaurioittaa hänen munuaisiaan.**

Niihin kuuluvat:

- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioon)
 - amfoterisiini B (sieni-infektioon)
 - foskarneetti, gansikloviiri tai sidosfoviiri (virusinfektioon)
 - interleukiini-2 (syövän hoitoon)
 - adefoviiridipivoksiili (HBV:n hoitoon)
 - takrolimuusi (immuunijärjestelmän suppressioon)
 - tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua)
- **Muut didanosinia sisältävät, HIV-infektioon käytettävät lääkkeet:** Viread-valmisteen otto muiden didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosinin pitoisuuksia lapsesi veressä ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisproksiilia ja didanosinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti. Lapsesi lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako lastasi tenofoviirin ja didanosinin yhdistelmällä.
 - **On myös tärkeää kertoa lääkärille,** jos lapsesi ottaa ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria hepatiitti C -infektion hoitoon.

Viread ruuan ja juoman kanssa

Anna Viread-valmistetta yhdessä ruuan kanssa (esim. aterialla tai välipalalla).

Raskaus ja imetys

Jos lapsesi on raskaana tai imettää tai hän epäilee olevansa raskaana, kysy lapsesi lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- **Jos lapsesi on ottanut Viread-valmistetta** raskauden aikana, lapsesi lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti vauvan kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet Viread-valmisteen kaltaisia lääkkeitä (nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä) raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä viruksen tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.
- Jos lapsellasi on HBV ja hänen vauvansa on saanut hoitoa hepatiitti B -tartunnan ehkäisemiseksi vastasyntyneenä, lapsesi voi mahdollisesti imettää vauvaansa, mutta keskustele ensin lastasi hoitavan lääkärin kanssa lisätietojen saamiseksi.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille äideille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos lapsesi imettää tai harkitsee imettämistä, **keskustele asiasta lapsesi lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

Viread voi aiheuttaa huimausta. Jos lastasi huimaa Viread-hoidon aikana, hän ei saa **ajaa moottoriajoneuvolla tai polkupyörällä** tai käyttää mitään työvälineitä tai koneita.

Viread sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että lapsellasi on jokin sokeri-intoleranssi, **keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.**

Viread sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Viread-valmistetta otetaan

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

Suositteltu annos on:

- **6 – < 12-vuotiaat lapset, jotka painavat 28 – < 35 kg:**
1 tabletti päivässä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).

Lapsesi lääkäri tarkkailee lapsesi painoa.

Lapsesi täytyy aina ottaa lääkärin määräämä annos sen varmistamiseksi, että lääkehoito on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annosta, ellei lapsesi lääkäri neuvo sinua niin tekemään.

Jos lapsellasi on HIV-infektio, lapsesi lääkäri määrää Viread-valmistetta muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa.

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

Jos lapsesi ottaa enemmän Viread-valmistetta kuin hänen pitäisi

Jos lapsesi ottaa vahingossa liian monta Viread-tablettia, hänellä voi olla lisääntynyt riski tästä lääkkeestä johtuvien mahdollisten haittavaikutusten saamiseen (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Ota yhteys lapsesi lääkäriin tai lähimpään ensiapuasemaan. Pidä lääkepurkki mukanas, jotta sinun on helpompi kuvailla mitä lapsesi on ottanut.

Jos lapsesi unohtaa ottaa Viread-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda antaa yhtäkään Viread-annosta. Jos lapseltasi jää annos välistä, laske kuinka pitkään siitä on, kun hänen olisi pitänyt ottaa se.

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

Jos lapsesi oksentaa alle 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteen ottamisen jälkeen, anna lapsellesi toinen tabletti. Lapsesi ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteen ottamisesta.

Jos lapsesi lopettaa Viread-valmisteen oton

Älä keskeytä Viread-valmisteen antamista lapsellesi ilman lapsesi lääkärin lupaa. Viread-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lapsesi lääkärin suositaman hoidon tehon alenemiseen.

Jos lapsellasi on hepatiitti B tai sekä HIV-infektio että hepatiitti B (samanaikainen infektio), on hyvin tärkeää, ettet lopeta Viread-hoitoa keskustelematta asiasta lapsesi lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Viread-hoidon lopettamisen jälkeen. Lapseltasi joudutaan mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

- Keskustele lapsesi lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Viread-valmisteen käytön mistä syystä tahansa, etenkin, jos lapsellasi esiintyy haittavaikutuksia tai jos hänellä on jokin muu sairaus.
- Kerro lapsesi lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.
- Ota yhteys lapsesi lääkäriin ennen kuin lapsesi aloittaa uudelleen Viread-tablettien käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro niistä välittömästi lapsesi lääkärille

- **maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on **harvinainen** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta potilaasta) mutta vakava haittavaikutus, joka voi johtaa kuolemaan. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu

→ Jos epäilet, että lapsellasi on **maitohappoasidoosi**, ota **välittömästi yhteys lapsesi lääkäriin**.

Muut mahdolliset vakavat haittavaikutukset

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

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

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

- munuaistulehdus, **runsasvirtsaisuus ja janon tunne**
- lapsesi **virtsamuutokset** ja **selkäkipu** johtuen munuaisongelmista, myös munuaisten vajaatoiminnasta

- luiden pehmeneminen (yhdessä **luukivun** kanssa ja johtaen toisinaan murtumiin), joka voi esiintyä munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena
- **rasvamaksa**

→ Jos arvelet, että lapsellasi saattaa olla jokin näistä vakavista haittavaikutuksista, keskustele lapsesi lääkärin kanssa.

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

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

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- ilmavaivat, luukato

Kokeet voivat myös osoittaa:

- maksan toimintahäiriöitä

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

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- haiman toimintahäiriöitä

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan **liitteessä V**

luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Viread-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viread sisältää

- **Vaikuttava aine on** tenofoviiri. Yksi Viread-tabletti sisältää 204 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).
- **Muut aineet ovat** mikrokiteinen selluloosa (E460), esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti (E572), jotka muodostavat tabletin ytimen, ja laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171) ja glyserolitriasettaatti (E1518), jotka muodostavat tabletin päällysteen. Katso kohtaa 2, ”Viread sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat valkoisia kapselinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, joiden mitat ovat 15,4 mm x 7,3 mm ja joiden yhdellä puolella on merkintä ”GSI” ja toisella merkintä ”250”. Viread 204 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa. Jokaisessa purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja 3 purkkia, joissa on kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

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

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

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

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Τämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit tenofoviiridisoproksiili

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viread-valmistetta
3. Miten Viread-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viread-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Viread-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tämän pakkausselosteen tiedot koskevat lastasi (jolloin sana ”sinä” on ymmärrettävä ”lapsesi”).

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään

Viread sisältää vaikuttavaa ainetta *tenofoviiridisoproksiilia*. Tämä vaikuttava aine on HIV-infektion tai HBV-infektion tai kummankin hoitoon käytettävä *antiretroviraalinen* tai antiviraalinen lääke.

Tenofoviiri on *nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä*, josta käytetään yleisesti NRTI-nimitystä. Sen vaikutus perustuu virusten lisääntymiselle tärkeiden entsyymien (HIV:ssä *käänteiskopioijan*, hepatiitti B:ssä *DNA-polymeraasin*) normaalin toiminnan estoon. HIV:ssä Viread-valmistetta tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Viread 245 mg tabletit ovat lääke HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon.

Tabletit sopivat:

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

Viread 245 mg tabletit ovat myös lääke kroonisen hepatiitti B -virusinfektion (HBV) hoitoon.

Tabletit sopivat:

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

Voit saada Viread-valmistetta HBV:n hoitoon, vaikkei sinulla olisikaan HIV:iä.

Tämä lääke ei paranna HIV-tartuntaa. Viread-valmistetta ottaessasi voit silti saada tulehduksia tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Voit myös tartuttaa HBV:n toisille ihmisille. Siksi on tärkeää jatkaa tarkoituksenmukaisia varotoimia, jotta vältetään tartuttamasta toisia ihmisiä tai HBV:llä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viread-valmistetta

Älä ota Viread-valmistetta

- **jos olet allerginen** tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.

→ Jos tämä koskee sinua, **kerro välittömästi asiasta lääkärille äläkä ota Viread-valmistetta.**

Varoitukset ja varotoimet

Viread ei vähennä HBV:n tarttumisen vaaraa toisille ihmisille seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Noudata asianomaisia varotoimenpiteitä tämän ehkäisemiseksi.

Keskustele lääkärin tai apteekkikihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viread-valmistetta.

- **Jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia munuaisissasi.** Viread-valmistetta ei saa antaa nuorille, joilla on ongelmia munuaisissa. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen munuaistesi toiminnan. Viread saattaa hoidon aikana vaikuttaa munuaisiisi. Lääkäri saattaa myös määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seurataksesi toimintaa. Jos olet aikuinen, lääkäri voi neuvoa sinua ottamaan tabletteja harvemmin. Älä pienennä lääkärin määräämää annosta, ellei lääkäri ole pyytänyt sinua tekemään niin.

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

- **Jos sairastat osteoporoosia,** sinulla on aiemmin ollut luunmurtuma tai sinulla on luustoon liittyviä häiriöitä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat tenofoviiridisoproksiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

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

- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Jos sinulla on ollut

maksasairaus tai krooninen hepatiitti B -infektio, lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksan toiminnan seuraamiseksi.

- **Kiinnitä huomiota infektioihin.** Jos sinulla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja saat muun infektion, sinulle saattaa kehittyä infektio- tai tulehdusoireita tai aiemman infektion oireet saattavat pahentua aloitettua Viread-hoidon. Nämä oireet voivat olla viite siitä, että elimistösi parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Kiinnitä huomiota tulehdus- tai infektioomerkkeihin aloitettua Viread-hoidon. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta, **kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

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

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

Lapset ja nuoret

Viread 245 mg tabletit **sopivat**:

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

Viread 245 mg tabletit **eivät** sovi seuraaville ryhmille:

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

Katso annostus kohdasta 3, *Miten Viread-valmistetta otetaan.*

Muut lääkevalmisteet ja Viread

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

- Jos sinulla on sekä HBV että HIV, **älä lopeta** minkään lääkärin määräämän **HIV-lääkkeen ottoa** aloitettua Viread-valmisteen oton.
- **Älä ota Viread-valmistetta**, jos ennestään käytät muita tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkkeitä. Älä ota Viread-valmistetta yhdessä adefoviiridipivoksiilia (lääke, jota käytetään kroonisen hepatiitti B -infektioon hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa.
- **On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät muita lääkkeitä, jotka saattavat vaurioittaa munuaisiasi.**

Niihin kuuluvat:

- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioon)
- amfoterisiini B (sieni-infektioon)
- foskarneetti, gansikloviiri tai sidofoviiri (virusinfektioon)

- interleukiini-2 (syövän hoitoon)
 - adefoviiridipivoksiili (HBV:n hoitoon)
 - takrolimuusi (immuunijärjestelmän suppressioon)
 - tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua)
- **Muut didanosinia sisältävät, HIV-infektioon käytettävät lääkkeet:** Viread-valmisteen otto muiden didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosinin pitoisuuksia veressä ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisproksiilia ja didanosinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti. Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua tenofoviirin ja didanosinin yhdistelmällä.
 - **On myös tärkeää kertoa lääkärille,** jos otat ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria hepatiitti C -infektion hoitoon.

Viread ruuan ja juoman kanssa

Ota Viread-valmistetta yhdessä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).

Raskaus ja imetys

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

- **Jos olet ottanut Viread-valmistetta** raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäanteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.
- Jos olet äiti ja sinulla on HBV ja vauvasi on saanut hoitoa hepatiitti B -tartunnan ehkäisemiseksi vastasyntyneenä, voit mahdollisesti imettää vauvaasi, mutta keskustele ensin lääkärin kanssa lisätietojen saamiseksi.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Viread sisältää laktoosia

Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, **keskustele lääkärin kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.**

Viread sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää natriumia alle 1 mmol (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Viread-valmistetta otetaan

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

Suositteltu annos on:

- **Aikuiset:** 1 tabletti päivässä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).
- **12 – < 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat vähintään 35 kg:** 1 tabletti päivässä ruuan kanssa (esim. ateria tai välipala).

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

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

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

Jos otat enemmän Viread-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Viread-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Viread-annosta. Jos sinulta jää annos välistä, laske kuinka pitkään siitä on, kun sinun olisi pitänyt ottaa se.

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

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen tabletti. Sinun ei tarvitse ottaa toista tablettia, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteen ottamisesta.

Jos lopetat Viread-valmisteen oton

Älä keskeytä Viread-valmisteen ottamista ilman lääkärin lupaa. Viread-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lääkärin suositaman hoidon tehon alenemiseen.

Jos sinulla on hepatiitti B tai HIV ja hepatiitti B (samanaikainen infektiio), on hyvin tärkeää, ettet lopeta Viread-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa. Joillakin potilailla verikokeet tai oireet ovat viitanneet hepatiitin pahentumiseen Viread-hoidon lopettamisen jälkeen. Sinulta joudutaan

mahdollisesti ottamaan verikokeita useiden kuukausien ajan hoidon lopettamisen jälkeen. Potilailla, joilla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, hoidon lopettamista ei suositella, sillä se voi joillakin näistä potilaista johtaa hepatiitin pahentumiseen.

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

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro niistä välittömästi lääkärille

- **maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on **harvinainen** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta potilaasta) mutta vakava haittavaikutus, joka voi johtaa kuolemaan. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu

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

Muut mahdolliset vakavat haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

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

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- päänsärky, vatsakipu, väsymys, vatsan turvotus, ilmavaivat, luukato

Kokeet voivat myös osoittaa:

- maksan toimintahäiriöitä

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

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- haiman toimintahäiriöitä

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Viread-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä purkissa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääke ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viread sisältää

- **Vaikuttava aine on** tenofoviiri. Yksi Viread-tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoprosiilia (fumaraattina).
- **Muut aineet ovat** mikrokiteinen selluloosa (E460), esigelatinoitu tärkkelys, kroskarmelloosinatrium, laktoosimonohydraatti ja magnesiumstearaatti (E572), jotka muodostavat tabletin ytimen, ja laktoosimonohydraatti, hypromelloosi (E464), titaanidioksidi (E171), glyserolitrilasetaatti (E1518) ja indigokarmiini (E132), jotka muodostavat tabletin päällysteen. Katso kohta 2, ”Viread sisältää laktoosia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit ovat vaaleansinisiä, mantelinmuotoisia kalvopäällystettyjä tabletteja, jotka ovat kooltaan 16,8 mm x 10,3 mm ja joissa on yhdellä puolella merkinnät ”GILEAD” ja ”4331” ja toisella merkintä ”300”. Viread 245 mg kalvopäällysteiset tabletit toimitetaan 30 tablettia sisältävissä purkeissa. Jokaisessa purkissa on silikageelikuivausainetta, joka on pidettävä purkissa, koska se suojaa tabletteja. Silikageelikuivausaine on pakattu erilliseen pussiin tai säiliöön eikä sitä saa niellä.

Seuraavat pakkauskoot ovat saatavana: pakkauksia sisältäen 1 purkin, jossa on 30 kalvopäällysteistä tablettia, ja 3 purkkia, joissa on kussakin 30 kalvopäällysteistä tablettia. Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:
Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Saksa

tai

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Viread 33 mg/g rakeet tenofoviiridisoproksiili

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

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

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viread-valmistetta
3. Miten Viread-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Viread-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Jos Viread-valmistetta on määrätty lapsellesi, huomaa, että kaikki tämän pakkausselosteen tiedot koskevat lastasi (jolloin sana ”sinä” on ymmärrettävä ”lapsesi”).

1. Mitä Viread on ja mihin sitä käytetään

Viread sisältää vaikuttavaa ainetta *tenofoviiridisoproksiilia*. Tämä vaikuttava aine on HIV-infektion tai HBV-infektion tai kummankin hoitoon käytettävä *antiretroviraalinen* tai antiviraalinen lääke.

Tenofoviiri on *nukleotidikäänteiskopioijaentsyymien estäjä*, josta käytetään yleisesti NRTI-nimitystä. Sen vaikutus perustuu virusten lisääntymiselle tärkeiden entsyymien (HIV:ssä *käänteiskopioijan*, hepatiitti B:ssä *DNA-polymeraasin*) normaalin toiminnan estoon. HIV:ssä Viread-valmistetta tulee aina käyttää yhdessä muiden HIV-infektion hoitoon käytettävien lääkkeiden kanssa.

Viread 33 mg/g rakeet on lääke HIV-infektion (ihmisen immuunikatovirusinfektion) hoitoon.

Ne sopivat:

- **aikuisille**
- **2 – < 18-vuotiaille lapsille ja nuorille, joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia.

Viread 33 mg/g rakeet on lääke myös kroonisen hepatiitti B -virusinfektion (HBV) hoitoon.

Ne sopivat:

- **aikuisille**
- **2 – < 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.**

Voit saada Viread-valmistetta HBV:n hoitoon, vaikkei sinulla olisikaan HIV:iä.

Tämä lääke ei paranna HIV-tartuntaa. Viread-valmistetta ottaessasi voit silti saada tulehduksia tai muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Voit myös tartuttaa HBV:n toisille ihmisille. Siksi on tärkeää jatkaa tarkoituksenmukaisia varotoimia, jotta vältetään tartuttamasta toisia ihmisiä tai HBV:llä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Viread-valmistetta

Älä ota Viread-valmistetta

- **jos olet allerginen** tenofoviirille, tenofoviiridisoproksiilille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle, jotka on lueteltu kohdassa 6.

→ Jos tämä koskee sinua, **kerro välittömästi asiasta lääkärille äläkä ota Viread-valmistetta.**

Varoitukset ja varotoimet

Viread ei vähennä HBV:n tarttumisen vaaraa toisille ihmisille seksuaalikontaktissa tai veriteitse. Noudata asianomaisia varotoimenpiteitä tämän ehkäisemiseksi.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Viread-valmistetta.

- **Jos sinulla on aikaisemmin ollut munuaissairaus tai kokeet ovat osoittaneet ongelmia munuaisissasi.** Viread-valmistetta ei saa antaa lapsille, joilla on ongelmia munuaisissa. Ennen hoidon aloittamista lääkäri saattaa määrätä verikokeita arvioidakseen munuaistesi toiminnan. Viread saattaa hoidon aikana vaikuttaa munuaisiisi. Lääkäri saattaa määrätä verikokeita tehtäväksi hoidon aikana seurataksesi toimintaa. Jos olet aikuinen, lääkäri voi määrätä sinut pienentämään rakeiden päivittäistä annostasi. Älä pienennä lääkärin määräämää annosta, ellei lääkäri ole pyytänyt sinua tekemään niin.

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

- **Jos sairastat osteoporoosia,** sinulla on aiemmin ollut luunmurtuma tai sinulla on luustoon liittyviä häiriöitä.

Luustoon liittyviä häiriöitä (ilmenevät jatkuvana tai pahenevana luukipuna ja johtavat toisinaan murtumiin) voi esiintyä myös munuaisten tubulussolujen vaurioitumisen seurauksena (ks. kohta 4, *Mahdolliset haittavaikutukset*). Kerro lääkärille, jos sinulla on luukipua tai murtumia.

Tenofoviiridisoproksiili saattaa myös aiheuttaa luukatoa. Voimakkainta luukatoa todettiin kliinisissä tutkimuksissa silloin, kun potilaat saivat tenofoviiridisoproksiilia yhdessä tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kaiken kaikkiaan tenofoviiridisoproksiilin vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin aikuisilla ja lapsilla ei tunneta hyvin.

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

- **Keskustele lääkärin kanssa jos sinulla on ollut maksasairaus, mukaan lukien hepatiitti.** Antiretroviraalista lääkitystä saavilla potilailla, joilla on maksasairaus, mukaan lukien krooninen hepatiitti B- tai C -infektio, vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksaan kohdistuvien haittavaikutusten riski on suurempi. Jos sinulla on hepatiitti B -infektio, lääkäri tulee huolellisesti valitsemaan sinulle parhaiten sopivan hoidon. Jos sinulla on ollut

maksasairaus tai krooninen hepatiitti B -infektio, lääkäri saattaa tehdä verikokeita maksan toiminnan seuraamiseksi.

- **Kiinnitä huomiota infektioihin.** Jos sinulla on pitkälle edennyt HIV-infektio (AIDS) ja saat muun infektion, sinulle saattaa kehittyä infektio- tai tulehdusoireita tai aiemman infektion oireet saattavat pahentua aloitettua Viread-hoidon. Nämä oireet voivat olla viite siitä, että elimistösi parantunut immuunijärjestelmä puolustautuu infektiota vastaan. Kiinnitä huomiota tulehdus- tai infektiomerkkeihin aloitettua Viread-hoidon. Jos toteat merkkejä tulehduksesta tai infektiosta, **kerro välittömästi asiasta lääkärille.**

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

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

Lapset ja nuoret

Viread 33 mg/g rakeet **sopivat vain:**

- **HIV-1-tartunnan saaneille 2 – < 18-vuotiaille lapsille ja nuorille joita on jo aiemmin hoidettu** muilla HIV-lääkkeillä, jotka eivät enää täysin tehoa resistenssin kehittymisen takia tai ovat aiheuttaneet haittavaikutuksia
- **HBV-tartunnan saaneille 2 – < 18-vuotiaille lapsille ja nuorille.**

Viread 33 mg/g rakeet **eivät** sovi seuraaville ryhmille:

- **Ei HIV-1-tartunnan saaneille** alle 2-vuotiaille lapsille
- **Ei HBV (hepatiitti B -virus) -tartunnan saaneille** alle 2-vuotiaille lapsille.

Katso annostus kohdasta 3, *Miten Viread-valmistetta otetaan.*

Muut lääkevalmisteet ja Viread

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

- Jos sinulla on sekä HBV että HIV, **älä lopeta** minkään lääkärin määräämän **HIV-lääkkeen ottoa** aloitettua Viread-valmisteen oton.
- **Älä ota Viread-valmistetta**, jos ennestään käytät muita tenofoviiridisoproksiilia tai tenofoviirialafenamidia sisältäviä lääkkeitä. Älä ota Viread-valmistetta yhdessä adefoviiridipivoksiilia (lääke, jota käytetään kroonisen hepatiitti B -infektioon hoitoon) sisältävien lääkkeiden kanssa.
- **On hyvin tärkeää, että kerrot lääkärille, jos käytät muita lääkkeitä, jotka saattavat vaurioittaa munuaisiasi.**

Niihin kuuluvat:

- aminoglykosidit, pentamidiini tai vankomysiini (bakteeri-infektioon)
- amfoterisiini B (sieni-infektioon)
- foskarneetti, gansikloviiri tai sidofoviiri (virusinfektioon)

- interleukiini-2 (syövän hoitoon)
 - adefoviiridipivoksiili (HBV:n hoitoon)
 - takrolimuusi (immuunijärjestelmän suppressioon)
 - tulehduskipulääkkeet (NSAID-lääkkeet, jotka lievittävät luusto- tai lihaskipua)
- **Muut didanosinia sisältävät, HIV-infektioon käytettävät lääkkeet:** Viread-valmisteen otto muiden didanosinia sisältävien viruslääkkeiden kanssa voi nostaa didanosinin pitoisuuksia veressä ja pienentää CD4-solumäärää. Harvoin on raportoitu joskus kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoosia (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä), kun potilaat ovat ottaneet tenofoviiridisoprosiilia ja didanosinia sisältäviä lääkkeitä samanaikaisesti. Lääkäri tulee harkitsemaan tarkoin, hoitaako sinua tenofoviirin ja didanosinin yhdistelmällä.
 - **On myös tärkeää kertoa lääkärille,** jos otat ledipasviiria/sofosbuviiria, sofosbuviiria/velpatasviiria tai sofosbuviiria/velpatasviiria/voksilapreviiria hepatiitti C -infektion hoitoon.

Viread ruuan ja juoman kanssa

Viread-rakeet on sekoitettava pehmeään ruokaan, jota ei tarvitse pureskella (esimerkiksi jogurtti, omenasose tai vauvanruoka). Jos rakeita pureskellaan, ne maistuvat erittäin kitkeriltä.

Raskaus ja imetys

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

- **Jos olet ottanut Viread-valmistetta** raskauden aikana, lääkäri saattaa määrätä verikokeita sekä muita diagnostisia kokeita otettavaksi säännöllisesti lapsesi kehityksen seuraamiseksi. Lasten, joiden äidit ovat ottaneet nukleosidikäänteiskopioijaentsyymien estäjiä raskauden aikana, saama hyöty lääkityksestä HIV:n tarttumisen estämiseksi on suurempi kuin lääkityksen haittavaikutukset.
- Jos olet äiti ja sinulla on HBV ja vauvasi on saanut hoitoa hepatiitti B -tartunnan ehkäisemiseksi vastasyntyneenä, voit mahdollisesti imettää vauvaasi, mutta keskustele ensin lääkärin kanssa lisätietojen saamiseksi.
- Imettämistä ei suositella HIV-positiivisille naisille, koska HIV-infektio saattaa tarttua lapseen äidinmaidon välityksellä. Jos imetät tai harkitset imettämistä, **keskustele asiasta lääkärin kanssa mahdollisimman pian.**

Ajaminen ja koneiden käyttö

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

Viread-rakeet sisältävät mannitolia

Mannitolilla voi olla lievä laksatiivinen vaikutus.

3. Miten Viread-valmistetta otetaan

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

Suosittelun annos on:

- **Aikuiset ja 12 – < 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat ≥ 35 kg:** 245 mg, joka vastaa 7,5 mittalusikallista rakeita, kerran päivässä.
- **2 – < 12-vuotiaat lapset:** Lasten päivittäinen annos määräytyy painon perusteella. Lapsesi lääkäri määrittää oikean Viread-rakeiden annoksen lapsesi painon perusteella.

Viread-rakeet on mitattava mukana tulevalla mittalusikalla (ks. kuva A):

Yksi tasainen mittalusikallinen vastaa 1 g:n raeannosta, joka sisältää 33 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).



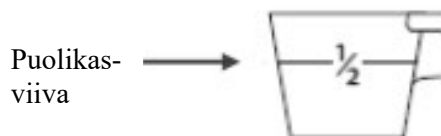
Kuva A

- Täytä mittalusikka yläreunaan asti.
- Tasoita puhtaan veitsen suoralla reunalla rakeet mittalusikan yläreunan tasalle (katso kuva B).



Kuva B

- Puolikas mittalusikallinen:
 - Täytä mittalusikka sivussa olevaan puolikasviivaan asti (ks. kuva C).



Kuva C

- Mittaa astiaan oikea mittalusikkamäärä (tasaisia mittoja) rakeita.
- Sekoita rakeet pehmeään ruokaan, jota ei tarvitse pureskella, kuten jugurttiin, omenasoseeseen tai vauvanruokaan. Pehmeää ruokaa tarvitaan yksi ruokalusikallinen (15 ml) yhtä tasaista raelusikallista kohti. Älä sekoita rakeita nesteisiin.
- Nauti ruokaan sekoitetut rakeet välittömästi.
- Ota aina kaikki seos, jonka valmistat.
- **Ota aina lääkärin määräämä annos** varmistaaksesi, että lääkehoitosi on tehokasta ja vähentääksesi vastustuskyvyn kehittymistä hoidolle. Älä muuta annostasi, ellei lääkärin neuvo sinua niin tekemään.
- **Jos olet aikuinen ja sinulla on munuaisongelmia**, lääkärisi saattaa määrätä sinut pienentämään rakeiden päivittäistä annostasi.
- Jos sinulla on HBV, lääkäri saattaa ehdottaa HIV-testiä tarkastaakseen, onko sinulla sekä HBV että HIV.

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

Jos otat enemmän Viread-valmistetta kuin sinun pitäisi

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

Jos unohdat ottaa Viread-valmistetta

On tärkeää, ettet unohda yhtäkään Viread-annosta. Jos sinulta jää annos välistä, laske kuinka pitkään siitä on, kun sinun olisi pitänyt ottaa se.

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

Jos oksennat alle 1 tunnin kuluessa Viread-valmisteen ottamisen jälkeen, ota toinen annos. Sinun ei tarvitse ottaa toista annosta, mikäli oksentaminen tapahtui enemmän kuin 1 tunnin kuluttua Viread-valmisteen ottamisesta.

Jos lopetat Viread-valmisteen oton

Älä keskeytä Viread-valmisteen ottamista ilman lääkärin lupaa. Viread-hoidon lopettaminen saattaa johtaa lääkärin suosittaman hoidon tehon alenemiseen.

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

- Keskustele lääkärin kanssa ennen kuin lopetat Viread-valmisteen käytön mistä syystä tahansa, etenkin, jos koet haittavaikutuksia tai jos sinulla on jokin muu sairaus.
- Kerro lääkärille välittömästi uusista tai epätavallisista oireista, joita toteat hoidon päättymisen jälkeen, etenkin oireista, jotka normaalisti yhdistäisit hepatiitti B -infektioon.
- Ota yhteys lääkäriin ennen kuin aloitat uudelleen Viread-rakeiden käytön.

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

4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

Mahdolliset vakavat haittavaikutukset: kerro niistä välittömästi lääkärille

- **maitohappoasidoosi** (maitohappopitoisuuden liiallinen nousu veressä) on **harvinainen** (voi esiintyä enintään 1:llä 1 000:sta potilaasta) mutta vakava haittavaikutus, joka voi johtaa kuolemaan. Seuraavat haittavaikutukset voivat olla maitohappoasidoosin merkkejä:
 - syvä, nopea hengitys
 - uneliaisuus
 - pahoinvointi, oksentelu ja vatsakipu

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

Muut mahdolliset vakavat haittavaikutukset

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

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

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

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

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

Yleisimmät haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **hyvin yleisiä** (näitä voi esiintyä vähintään 10:llä 100:sta potilaasta):

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

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren fosfaattipitoisuuden alenemista

Muut mahdolliset haittavaikutukset

Seuraavat haittavaikutukset ovat **yleisiä** (näitä voi esiintyä enintään 10:llä 100:sta potilaasta):

- päänsärky, vatsakipu, väsymys, vatsan turvotus, ilmavaivat, luukato

Kokeet voivat myös osoittaa:

- maksan toimintahäiriöitä

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

- lihaksen hajoaminen, lihaskipu tai -heikkous

Kokeet voivat myös osoittaa:

- veren kaliumpitoisuuden alenemista
- kohonnutta veren kreatiniiniarvoa
- haiman toimintahäiriöitä

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

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

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

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

5. Viread-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pullossa ja pakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän {EXP} jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alle 25°C.

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

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Viread sisältää

- **Vaikuttava aine on** tenofoviiri. Yksi gramma Viread-rakeita sisältää 33 mg tenofoviiridisoproksiilia (fumaraattina).
- **Muut aineet ovat** etyyliiselluloosa (E462), hydroksipropyyliselluloosa (E463), mannitoli (E421) ja piidioksidi (E551). Katso kohtaa 2, ”Viread-rakeet sisältävät mannitolia”.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Tämä lääke sisältää valkoisia päällystettyjä rakeita. Rakeet toimitetaan pullossa, jossa on 60 g rakeita ja sen mukana toimitetaan mittalusikka.

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Irlanti

Valmistaja:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Irlanti

Lisätietoja tästä lääkevalmisteen antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}.

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

LIITE IV

TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTELUPUOLIN EHTOJEN MUUTTAMISELLE

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt tenofoviiridisoproksiilia koskevista määräjain julkaistavista turvallisuusraporteista (PSUR), PRAC:n päätelmät ovat seuraavat:

Kun otetaan huomioon kliinisistä tutkimuksista, kirjallisuudesta ja spontaaneista ilmoituksista saatavilla olevat tiedot luuntiheyden pienenemisestä sekä todennäköinen vaikutusmekanismi, PRAC katsoo, että tenofoviiridisoproksiilin ja luuntiheyden pienenemisen välinen syy-yhteys on ainakin kohtuullisen mahdollinen. PRAC katsoi myös, että luustoon liittyviä vaikutuksia koskevaa nykyistä varoitusta/varotoimea on vahvistettava entisestään. PRAC totesi, että tenofoviiridisoproksiilia sisältävien valmisteiden valmistetietoja on muutettava vastaavasti.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on arvioinut PRAC:n suosituksen ja on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä ja suosituksen perusteista.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Tenofoviiridisoproksiilia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tenofoviiridisoproksiilia sisältävien lääkevalmisteiden hyöty-haittasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea suosittelee myyntiluvan/myyntilupien muuttamista.