

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (*tenofovirum disoproxilum*) (maleato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekvienoje tabletėje yra 155 mg laktozės monohidrato.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė.

Šviesiai mėlynos, apvalios, abipus išgaubtos, plėvele dengtos $12,20 \pm 0,20$ mm skersmens tabletės, kurios vienoje pusėje pažymėtos „TN245“, o kitoje pusėje – „M“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcija

Tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtos tabletės skirtos ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems gydyti, jį derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniaisiais preparatais.

Suaugusiesiems tenofoviro dizoproksilio poveikis ŽIV-1 infekcijai nustatytas remiantis vieno tyrimo duomenimis su dar negydytais pacientais, įskaitant pacientus, kurių organizme yra didelis viruso kiekis ($> 100\,000$ kopijų/ml), ir tyrimais, kurių metu tenofoviro dizoproksilis buvo papildomai skirtas prie pastovaus bazinio gydymo (dažniausiai trimis vaistiniaisiais preparatais) jau gavusiems antiretrovirusinį gydymą pacientams, kuriems anksti nustatytas virusologinis gydymo neefektyvumas ($< 10\,000$ kopijų/ml, daugumos pacientų $< 5\,000$ kopijų/ml).

Tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtos tabletės taip pat skirtos ŽIV-1 infekuotiems paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, kuriems nustatytas atsparumas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinis poveikis, dėl ko negalima skirti pirmos eilės vaistinių preparatų, gydyti.

Renkantis gydymą tenofoviro dizoproksiliu, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistiniam preparatui tyrimu ir (arba) konkrečioms pacientams taikytu gydymu.

Hepatito B infekcija

Tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtos tabletės yra skirtos gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius suaugusiuosius, kuriems yra:

- kompensuota kepenų liga, įrodyta aktyvi viruso replikacija, nuolatos padidėjęs serumo alanino aminotransferazės (ALT) kiekis ir histologiškai įrodytas aktyvus uždegimas ir (arba) fibrozė (žr. 5.1 skyrių);
- įrodytas lamivudinui atsparus hepatito B virusas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius);
- dekompensuota kepenų liga (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtos tabletės yra skirtos gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius paauglius nuo 12 iki < 18 metų, kuriems yra:

- kompensuota kepenų liga ir įrodyta aktyvi imuninė liga, t. y. aktyvi viruso replikacija, ir nuolat padidėjęs ALT aktyvumas serume arba histologiškai įrodytas vidutinio sunkumo arba sunkus uždegimas ir (arba) fibrozė. Dėl sprendimo, ar pradėti gydyti pacientus vaikus, žr. 4.2, 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Gydymą turi pradėti gydytojas, turintis patirties gydant pacientus, sergančius ŽIV infekcija ir (arba) lėtiniu hepatitu B.

Dozavimas

Suaugusiesiems

ŽIV ar lėtiniam hepatitui B gydyti rekomenduojama tenofoviro dizoproksilio dozė yra 245 mg (1 tabletė), išgeriama 1 kartą per parą su maistu.

Sprendimą, ar gydyti pacientus vaikus (paauglius), reikia priimti atidžiai apsvarsčius konkretaus paciento poreikius ir vadovaujantis tuo metu galiojančiomis vaikų gydymo rekomendacijomis, taip pat įvertinus pradžioje gautą histologinę informaciją. Ilgalaikės virusologinės supresijos, tęsiant gydymą, naudą reikia įvertinti lyginant su ilgo gydymo rizika, įskaitant atsparaus hepatito B viruso atsiradimo galimybę ir neapibrėžtumą dėl ilgalaikio toksinio poveikio kaulams bei inkstams (žr. 4.4 skyrių).

Prieš pradėdant gydyti pacientus vaikus, sergančius kompensuota kepenų liga dėl HBeAg teigiamo lėtinio hepatito B, ALT aktyvumas serume turi būti nuolat padidėjęs mažiausiai 6 mėnesius, o pacientams, sergantiems HBeAg neigiamą liga, tai turi būti mažiausiai 12 mėnesių.

Gydymo trukmė suaugusiesiems ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu B

Optimali gydymo trukmė nežinoma. Gydymą gali reikėti nutraukti šiais atvejais:

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, kuriuos skiria mažiausiai 3–6 mėnesių tarpas) patvirtinimo, arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo išnykimo (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT ir HBV DNR lygį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Galimybę nutraukti gydymą taip pat galima apsvarstyti, jeigu pasiekiamą stabili virusologinė supresija (t. y. mažiausiai 3 metus) – su sąlyga, kad nutraukus gydymą bus reguliariai stebimas ALT aktyvumas ir HBV DNR kiekis serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis

atkryptis. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

Nerekomenduojama nutraukti gydymo suaugusiems pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga arba ciroze.

Reikėtų pasidomėti, ar nėra kitų tinkamų vaistinio preparato farmacinių formų, suaugusiųjų, kuriems netinka kietoji vaistinio preparato forma, ŽIV-1 infekcijai ir lėtiniam hepatitui B gydyti.

Tenofovir disoproxil Viatris tiekiamas tik 245 mg plėvele dengtomis tabletėmis. Reikėtų pasidomėti, ar nėra kitų tinkamų vaistinio preparato farmacinių formų.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. Paaugliams nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantiems ≥ 35 kg, rekomenduojama tenofoviro dizoprosililio dozė yra 245 mg (viena tabletė), išgeriama 1 kartą per parą su maistu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų skiriama mažesnė tenofoviro dizoprosililio dozė. Kadangi Tenofovir disoproxil Viatris tiekiamas tik 245 mg plėvele dengtų tablečių forma, jis netinka vaikams nuo 2 iki < 12 metų, gydyti. Reikėtų pasidomėti, ar nėra kitų tinkamų vaistinio preparato farmacinių formų.

Tenofoviro dizoprosililio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams iki 2 metų neištirti. Duomenų nėra.

Lėtinis hepatitas B: paaugliams nuo 12 iki < 18 metų ir sveriantiems ≥ 35 kg rekomenduojama tenofoviro dizoprosililio dozė yra 245 mg (viena tabletė), vartojama per burną vieną kartą per parą su maistu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Šiuo metu optimali gydymo trukmė nežinoma.

Tenofoviro dizoprosililio saugumas ir veiksmingumas lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų arba sveriantiems < 35 kg neištirti. Duomenų nėra.

Reikėtų pasidomėti, ar nėra kitų tinkamų vaistinio preparato farmacinių formų paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, kuriems netinka kietoji vaistinio preparato forma.

Praleista dozė

Jeigu pacientas praleido tenofoviro dizoprosililio dozę ir praėjo ne daugiau kaip 12 valandų nuo įprasto vartojimo laiko, praleistą tenofoviro dizoprosililio dozę jis turi suvartoti su maistu kiek galima greičiau ir vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką. Jeigu pacientas praleido tenofoviro dizoprosililio dozę ir praėjo daugiau kaip 12 valandų bei netrukus reikės vartoti kitą dozę, praleistos dozės vartoti negalima; reikia tiesiog vartoti kitą dozę pagal įprastą vartojimo grafiką.

Jeigu per 1 valandą nuo tenofoviro dizoprosililio vartojimo pacientas vėmė, jis turi suvartoti dar vieną tabletę. Jeigu pacientas vėmė praėjus daugiau kaip 1 valandai nuo tenofoviro dizoprosililio vartojimo, dar vienos dozės vartoti nereikia.

Ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

Nėra jokių duomenų, kuriais remiantis būtų galima nustatyti rekomenduojamas dozes vyresniems kaip 65 metų amžiaus pacientams (žr. 4.4 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tenofoviras yra šalinamas per inkstus, todėl jo poveikis padidėja, jeigu inkstų funkcija sutrikusi.

Suaugusieji

Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviro dizoproksilio yra saugus ir veiksmingas suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), o pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), ilgalaikių saugumo duomenų nėra. Todėl suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tenofoviro dizoproksilio galima paskirti tik tuo atveju, jei galima gydymo nauda viršija galimą riziką. Suaugusiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min., įskaitant hemodializuojamus pacientus, rekomenduojama skirti tenofoviro dizoproksilio 33 mg/g granules, kad būtų sumažinta tenofoviro dizoproksilio paros dozė.

Lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.)

Riboti klinikinių tyrimų duomenys pagrindžia, kad pacientams su lengvu inkstų funkcijos sutrikimu 245 mg tenofoviro dizoproksilis skiriamas vieną kartą per parą.

Vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.)

Kadangi vartojant 245 mg tabletes negalima sumažinti dozės, reikia pailginti intervalą tarp 245 mg plėvele dengtų tablečių dozių vartojimo. 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė galima skirti kas 48 valandas, remiantis vienkartinės dozės farmakokinetinių duomenų modeliavimu ŽIV neužkrėstiems ir HBV neinfekuotiems asmenims su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant galutinės fazės inkstų funkcijos nepakankamumą, reikalaujantį hemodializės, bet tai nėra patvirtinta klinikiniais tyrimais. Todėl tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ir hemodializuojami pacientai

Kadangi nėra kito stiprumo tablečių ir negalima tinkamai pritaikyti dozės, nerekomenduojama skirti šios grupės pacientams. Jeigu kito gydymo nėra, gali būti laikomasi toliau nurodyto ilgesnio dozavimo intervalo.

Sunkus inkstų funkcijos sutrikimas: 245 mg tenofoviro dizoproksilio galima skirti kas 72-96 valandas (du kartus per savaitę).

Hemodializuojami pacientai: 245 mg tenofoviro dizoproksilio galima skirti kas 7 dienas, užbaigus hemodializės procedūrą.*

Šie dozavimo intervalo koregavimai nėra patvirtinti klinikiniais tyrimais. Modeliavimas rodo, kad ilgesnis dozavimo intervalas skiriant tenofoviro dizoproksilio 245 mg plėvele dengtas tabletes nėra optimalus ir gali padidinti toksinį poveikį bei sąlygoti netinkamą atsaką, todėl reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

* Paprastai vaistas skiriamas vieną kartą per savaitę, po trijų hemodializių per savaitę, kurių kiekviena trunka vidutiniškai 4 valandas, arba po 12 valandų bendrojo hemodializės laiko.

Jokių dozavimo rekomendacijų nehemodializuojamiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 10 ml/min., pateikti negalima.

Vaikai ir paaugliai

Vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Pacientams, sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, dozės koreguoti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Jei lėtiniu hepatitu B sergančių pacientų, infekuotų ar neinfekuotų ŽIV, gydymas tenofoviru dizoproksiliu nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo (žr. 4.4 skyrių).

Vartojimo metodas

Tenofovir disoproxil Viatris tabletes reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

Tačiau išskirtiniais atvejais Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės gali būti skiriamos ištirpinant tabletę mažiausiai 100 ml vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendrieji

Prieš pradėdant gydymą tenofoviru dizoproksiliu, visiems HBV infekuotiems pacientams turi būti pasiūlyta atlikti ŽIV antikūnų testą (žr. toliau *ŽIV-1 ir hepatito B viruso koinfekcija*).

Lėtinis hepatitas B

Pacientus reikia informuoti, kad gydant tenofoviru dizoproksiliu, jie nėra garantuotai apsaugoti nuo rizikos perduoti HBV kitiems asmenims lytiniu būdu ar per kraują. Reikia ir toliau naudotis tinkamomis apsaugos priemonėmis.

Kitų vaistinių preparatų vartojimas

- Tenofovir disoproxil Viatris negalima skirti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido.
- Tenofovir disoproxil Viatris taip pat negalima skirti kartu su adefoviru dipivoksiliu.
- Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

Gauta pranešimų apie dažnus virusologinio gydymo neveiksmingumo ir atsparumo atsiradimo ankstyvoje stadijoje atvejus, ŽIV infekuotus pacientus gydant tenofoviru dizoproksiliu vieną kartą per parą kartu su lamivudinu ir abakaviru, taip pat kartu su lamivudinu ir didanozinu.

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

Poveikis inkstams

Tenofoviras daugiausia šalinamas per inkstus. Inkstų funkcijos nepakankamumas, inkstų funkcijos sutrikimas, padidėjęs kreatinino kiekis, hipofosfatemija ir proksimalinė tubulopatija (įskaitant Fanconi sindromą) buvo paminėti klinikinėje praktikoje vartojant tenofovirą dizoproksilį (žr. 4.8 skyrių).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Prieš pradėdant gydymą tenofoviru dizoproksiliu, rekomenduojama visiems pacientams apskaičiuoti kreatinino klirensą bei pacientams, kuriems nėra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, tirti inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir fosfatų kiekį serume) po dviejų – keturių gydymo savaičių, po trijų gydymo mėnesių ir paskui kas tris – šešis mėnesius. Pacientams su inkstų funkcijos sutrikimo rizika reikalingas dažnesnis inkstų funkcijos stebėjimas.

Inkstų funkcijos gydymas

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. bet kuriam suaugusiam pacientui, gaunančiam tenofoviro dizoproksilio, vienos savaitės laikotarpiu reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinę tubulopatiją). Jeigu suaugusio paciento kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą tenofoviro

dizoproksiliu. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą tenofoviru dizoproksiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

Reikia vengti skirti tenofoviru dizoproksilio su nefrotoksinais vaistiniais preparatais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti (pvz., aminoglikozidais, amfotericinu B, foskarnetu, gancikloviru, pentamidinu, vankomicinu, cidofoviru ar interleukinu-2). Jeigu tenofoviru dizoproksilio yra būtina skirti kartu su nefrotoksinais vaistiniais preparatais, inkstų funkciją reikia tikrinti kas savaitę.

Pradėjus skirti didelių dozių arba kartotinai vartojamus nesteroidinius vaistus nuo uždegimo (NVNU) pacientams, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu ir kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, nustatyti ūminio inkstų nepakankamumo atvejai. Jei tenofoviras dizoproksilis skiriamas kartu su NVNU, reikia tinkamai stebėti inkstų funkciją.

Didesnė inkstų funkcijos sutrikimo rizika nustatyta pacientams, vartojantiems tenofovirą dizoproksilį kartu su ritonaviru arba kobicistatu sustiprintu proteazių inhibitoriumi. Šiems pacientams reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.5 skyrių). Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, tenofoviru dizoproksilio vartojimą kartu su sustiprintu proteazių inhibitoriumi reikia atidžiai įvertinti.

Tenofoviru dizoproksilio poveikis nebuvo kliniškai tirtas pacientams, gydomiems vaistiniais preparatais, kurie yra išskiriami inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – žmogaus organinių anijonų pernešėjui 1 ir 3 (angl., *human organic anion transporter, hOAT*) arba daugumai vaistų atspariam proteinui 4 (angl., *multidrug resistant protein 4, MRP 4*) (pvz., žinomas nefrotoksinis vaistinis preparatas cidofoviras). Šie pernešimo inkstuose baltymai gali būti atsakingi už sekreciją kanalėliuose ir iš dalies už tenofoviru ir cidofoviru šalinimą per inkstus. Todėl skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu, šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – hOAT 1 ir 3 arba MRP 4, farmakokinetika gali kisti. Nerekomenduojama šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, skirti kartu, nebent tai yra būtina. Tokiu atveju inkstų funkciją reikia tikrinti kas savaitę (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Su suaugusiais pacientais, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 80 ml/min.), tenofoviru dizoproksilio saugumas inkstams tirtas labai nedaug.

Suaugę pacientai, kurių kreatinino klirensas yra < 50 ml/min., įskaitant hemodializuojamus pacientus
Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviras dizoproksilis yra saugus ir veiksmingas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Todėl tenofovirą dizoproksilį galima vartoti tik tuo atveju, jei galima gydymo nauda viršija galimą riziką. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), ir pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, skirti tenofoviru dizoproksilio nerekomenduojama. Jei kito gydymo nėra, turi būti suderintas dozavimo intervalas ir reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Poveikis kaulams

Kaulų pokyčiai, pavyzdžiui, osteomaliacija, galinti pasireikšti nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir retais atvejais prisidėti prie kaulų lūžių, gali būti susiję su tenofoviru dizoproksilio sukelta proksimaline inkstų tubulopatija (žr. 4.8 skyrių).

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaičių, skiriant tenofovirą dizoproksilį ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas kaulų mineralinio tankio (KMT) sumažėjimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėjo, nutraukus gydymą.

Atliekant kitus tyrimus (perspektyvinius ir momentinius), didžiausias KMT sumažėjimas nustatytas pacientams, kuriems buvo taikomas gydymas tenofoviru dizoproksiliu kaip dalis gydymo sustiprintu proteazių inhibitoriumi.

Apskritai, atsižvelgiant į su tenofoviru dizoprosiliu siejamus kaulų pokyčius ir tai, kad ilgalaikių duomenų apie tenofoviro dizoprosilio įtaką kaulų sveikatai ir lūžių rizikai nepakanka, osteoporoze sergantiems arba kaulų lūžių patyrusiems pacientams reikia apsvarstyti galimybę taikyti kitą gydymą.

Jeigu įtariami arba nustatyti kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į atitinkamą specialistą patarimo.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

Ilgalaikis poveikis kaulams ir toksinis poveikis inkstams nėra visiškai ištirtas. Toksinio poveikio inkstams grįžtamumas taip pat nėra visiškai nustatytas. Todėl rekomenduojama daugiapusiškai kiekvienu individualiu atveju atitinkamai pasverti gydymo naudos ir rizikos santykį, skirti tinkamą stebėjamą gydymo metu (taip pat gydymo nutraukimą) ir svarstyti papildomo gydymo būtinybę.

Poveikis inkstams

Inkstų nepageidaujamos reakcijos, rodančios proksimalinę inkstų tubulopatiją, nustatytos ŽIV-1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 2 iki < 12 metų klinikinio tyrimo GS-US-104-0352 metu (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

Inkstų funkcijos stebėjimas

Inkstų funkciją (kreatinino klirensą ir serumo fosfatų kiekį) prieš gydymą reikia įvertinti, o gydymo metu – stebėti kaip suaugusiesiems (žr. aukščiau).

Inkstų funkcijos gydymas

Jeigu nustatytas serumo fosfatų kiekis yra < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) bet kuriam pacientui vaikui ar paaugliui, gaunančiam tenofoviro dizoprosilį, vienos savaitės laikotarpiu reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinę tubulopatiją). Jeigu įtariami arba nustatyti inkstų pokyčiai, reikia kreiptis į nefrologą patarimo, kad būtų apsvarstyta būtinybė sustabdyti gydymą tenofoviru dizoprosiliu. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą tenofoviru dizoprosiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

Taikomos tokios pat rekomendacijos kaip suaugusiesiems (žr. aukščiau).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofoviro dizoprosilio nerekomenduojama (žr. 4.2 skyrių). Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, gydymo tenofoviru dizoprosiliu pradėti negalima; pacientams vaikams ir paaugliams, kuriems inkstų funkcijos sutrikimas pasireiškė gydymo tenofoviru dizoprosiliu metu, gydymą reikia nutraukti.

Poveikis kaulams

Tenofoviras dizoprosilis gali sukelti KMT sumažėjimą. Tenofoviro dizoprosilio įtakotų KMT pokyčių poveikis ilgalaikiai kaulų būklei ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus (žr. 5.1 skyrių).

Jeigu pacientams vaikams ar paaugliams nustatyti arba įtariami kaulų pokyčiai, reikia kreiptis į endokrinologą ir (arba) nefrologą patarimo.

Kepenų ligos

Duomenų apie saugumą ir veiksmingumą pacientams, kurių kepenys transplantuotos, yra labai mažai.

Duomenų apie tenofoviro dizoprosilio saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga, kuri pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją vertinama > 9 balais, yra labai mažai. Šiems pacientams gali būti didesnė sunkių kepenų ar inkstų

nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo rizika. Dėl to šiai pacientų populiacijai turi būti atidžiai stebimi hepatobiliariniai ir inkstų rodikliai.

Hepatito paūmėjimas

Postūmis gydyme. Spontaniniai lėtinio hepatito B paūmėjimai yra santykinai dažni, juos charakterizuoja trumpalaikis serumo ALT padidėjimas. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali padaugėti serumo ALT (žr. 4.8 skyrių). Pacientams su kompensuota kepenų liga serumo ALT padidėjimas paprastai nėra lydimas nei padidėjusios serumo bilirubino koncentracijos, nei kepenų veiklos nepakankamumo. Ciroze sergantiems pacientams gali būti didesnė kepenų veiklos nepakankamumo rizika dėl hepatito paūmėjimo, todėl gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti.

Postūmis po gydymo nutraukimo. Pastebėta, kad hepatitas ūmiai gali pablogėti pacientams, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B. Po gydymo pasireiškę ligos pablogėjimai dažniausiai susiję su HBV DNR padaugėjimu, ir dauguma jų išnyksta savaime. Vis dėlto pasitaikė sunkių ir net mirtinų paūmėjimų. Bent 6 mėnesius po hepatito B gydymo nutraukimo pasikartojančiais intervalais reikia stebėti kepenų funkciją atliekant klinikinius ir laboratorinius tyrimus. Esant poreikiui, hepatito B gydymas gali būti atnaujinamas. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes po gydymo pasireiškiantis hepatito paūmėjimas gali sukelti kepenų veiklos nepakankamumą.

Ypač svarbūs yra kepenų postūmiai, o pacientams su kepenų veiklos nepakankamumu kartais jie gali būti mirtini.

Koinfekcija su hepatito C ar D virusais. Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą hepatito C ar D virusais infekuotiems pacientams nėra.

Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu. Dėl ŽIV atsparumo išsivystymo rizikos, ŽIV ir kartu HBV infekuotiems pacientams tenofovirus dizoproksilis turi būti skiriamas kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) dažniau pasitaiko kepenų funkcijos pokyčių. Jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti apie gydymo pertraukimą ar nutraukimą. Tačiau reikia pažymėti, kad gydymo tenofoviro metu ALT padidėjimas gali reikšti, jog HBV kiekis mažėja (žr. aukščiau *Hepatito paūmėjimas*).

Vartojimas kartu su tam tikromis antivirusinėmis medžiagomis nuo hepatito C viruso

Nustatyta, kad vartojant tenofovirus dizoproksilį kartu su ledipasviru / sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru ar sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofoviro koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofovirus dizoproksilis ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas). Tenofoviro dizoproksilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su ledipasviru / sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru ar sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviro vartojimu kartu su su tenofovirus dizoproksiliu, skiriamu kartu su sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi (pvz., atazanaviru arba darunaviru), ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų disfunkcijos rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą kartu su tenofovirus dizoproksiliu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofovirus dizoproksiliu.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV

gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir (ar) po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimu, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomų etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomius arba likusius oportunistinius ligų sukėlėjus ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar simptomų pablogėjimą. Paprastai tokios reakcijos stebėtos pirmosiomis KARG savaitėmis ar mėnesiais. Svarbūs jų pavyzdžiai yra citomegalovirusinis retinitas, generalizuotos ir (arba) židininės mikobakterinės infekcijos ir *Pneumocystis jirovecii* pneumonija. Reikia įvertinti bet kokius uždegimo simptomus ir, kai būtina, pradėti gydyti.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Senyviems pacientams

Tenofoviro dizoproksilio vyresniems kaip 65 metų amžiaus pacientams tirtas nebuvo. Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl tenofoviro dizoproksiliu juos reikia gydyti atsargiai.

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Remiantis *in vitro* eksperimentų rezultatais ir žinomu tenofoviro šalinimo būdu, su CYP450 veikimu susijusios tenofoviro ir kitų vaistinių preparatų sąveikos galimybė yra maža.

Kartu vartoti nerekomenduojama

Tenofoviro dizoproksilio negalima skirti su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido.

Tenofoviro dizoproksilio taip pat negalima skirti kartu su adefoviru dipivoksiliu.

Didanozinas

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 1 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

Kadangi tenofoviras pirmiausiai šalinamas per inkstus, todėl tenofoviro dizoproksilio vartojimas kartu su inkstų funkciją slopinančiais ir dėl aktyvios kanalėlių sekrecijos, dalyvaujant pernešimo baltymams hOAT 1, hOAT 3 ar MRP 4, konkuruojančiais vaistiniais preparatais (pvz., cidofoviru), gali padidinti tenofoviro ir (arba) kartu vartojamų vaistinių preparatų koncentraciją serume.

Reikia vengti skirti tenofoviro dizoproksilio kartu su nefrotoksiniais vaistiniais preparatais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistinių preparatų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

Rekomenduojama atidžiai stebėti, kai kartu su tenofoviru dizoproksiliu skiriamas takrolimuzas, nes takrolimuzas gali pažeisti inkstus.

Kita sąveika

Tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveika yra žemiau pateiktoje 1 lentelėje (naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „b.i.d.“, ir vieną kartą per parą - „q.d.“).

1 lentelė. Tenofoviro dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
ANTIINFЕКCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras / ritonaviras (300 q.d., 100 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras / ritonaviras (400 b.i.d., 100 b.i.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Darunaviras / ritonaviras (300/100 b.i.d.)	Darunaviras: Reikšmingų darunaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
NATI		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekio sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli ištirti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.
Adefoviras dipivoksilis	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su adefoviru dipivoksiliu (žr. 4.4 skyrių).
Entekaviras	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir entekaviro nebuvo.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Antivirusiniai preparatai prieš hepatito C virusą		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviro / sofosbuviro ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviras: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviru dizoproksilio
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg/400 mg q.d.) + efavirenza / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↓ 34% C_{max}: ↓ 34% C_{min}: ↓ 34% Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenza: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofovro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru dizoproksilium susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg/400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofovro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru dizoproksilium susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + dolutegraviras (50 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegraviras AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasviras: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviras / ritonaviras (800 mg / 200 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 % Lopinaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 42 % C_{min}: ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegraviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 % Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydymo sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzos.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C_{max}, C_{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras / voksilapreviras (400 mg / 100 mg / 100 mg+100 mg q.d.) ³ + darunaviras (800 mg q.d.) + ritonaviras (100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviro dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: N/A GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A Velpatasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilapreviras: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonaviras: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviro / voksilapreviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neiširtas. Tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenas / emtricitabinas / tenofoviros dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviros: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Dozės koreguoti nereikia.

¹ Duomenys gauti vaistinio preparato skiriant vienu metu su ledipasviru / sofosbuviru. Vartojant ne vienu metu (su 12 val. pertrauka), gauti panašūs rezultatai.

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

³ Tyrimas atliktas papildomai skiriant 100 mg voksilapreviro, kad būtų pasiekta HCV infekuotiems pacientams numatoma voksilapreviro ekspozicija.

Kitų vaistinių preparatų tyrimai

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir kartu vartojamų emtricitabino, lamivudino, indinaviro, efavireno, nelfinaviro, sakvinaviro (sustiprinto ritonaviro), metadono, ribavirino, rifampicino, takrolimuzo ar hormoninių kontraceptikų norgestimato / etinilestradiolio nebuvo.

Tenofovirą dizoproksilį reikia vartoti kartu su maistu, kadangi maistas didina jo biologinį pasisavinimą (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1000 nėštumų baigčių) nerodo su tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvastyti tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo metu.

Literatūroje paskelbti duomenys rodo, kad tenofoviro dizoproksilio vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą sumažina HBV perdavimo iš motinos kūdikiui riziką, jei kūdikiams skiriama hepatito B imunoglobulino ir hepatito B vakcinos, o jų motinos papildomai vartoja tenofoviro dizoproksilio. Trijų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 327 nėščioms moterims, sergančioms lėtine HBV infekcija, nuo 28-32 nėštumo savaitės iki 1-2 mėnesio po gimdymo kartą per parą buvo skiriama tenofoviro dizoproksilio (245 mg); moteris ir jų kūdikiai buvo stebimi iki 12 mėnesių po gimdymo. Vertinant šiuos duomenis, nenustatyta jokių požymių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo.

Žindymas

Paprastai, jei gimusiam naujagimiui pritaikomos tinkamos hepatito B prevencijos priemonės, hepatitu B serganti motina tokį kūdikį žindyti gali.

Tenofoviro į gydomų moterų pieną išsiskiria labai mažai, todėl ekspozicija kūdikiams per motinos pieną laikoma nereikšminga. Nors ilgalaikių duomenų nepakanka, apie nepageidaujamas reakcijas žindomiems kūdikiams pranešimų negauta, todėl HBV infekuotos motinos, kurios vartoja tenofoviro dizoprosilio, žindyti gali.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikį.

Vaisingumas

Nėra pakankamai klinikinių duomenų apie tenofoviro dizoprosilio poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais tenofoviro dizoprosilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad gydant tenofovirusu dizoprosiliu buvo stebėti galvos svaigimo atvejai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

ŽIV-1 ir hepatitas B. Gauta pranešimų apie retus inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo ir nedažnus proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejus, kartais sąlygojančius kaulų pokyčius (retais atvejais sukeliančius lūžius), pacientams, vartojantiems tenofoviro dizoprosilio. Tenofoviro dizoprosilio vartojantiems pacientams rekomenduojama stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV-1. Maždaug vienam trečdaliui pacientų gali pasireikšti tenofoviro dizoprosilio, vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, nepageidaujamos reakcijos. Šios reakcijos – dažniausiai lengvi ar vidutinio sunkumo virškinimo trakto sutrikimai. Maždaug 1 % tenofoviro dizoprosiliu gydytų suaugusių pacientų nutraukė gydymą dėl virškinimo trakto sutrikimų.

Hepatitas B. Maždaug vienam ketvirtadaliui pacientų po tenofoviro dizoprosilio vartojimo gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, kurios daugiausia yra lengvos. HBV infekuotų pacientų klinikiniuose tyrimuose dažniausia nepageidaujama reakcija į tenofovirusą dizoprosilį buvo pykinimas (5,4 %).

Pastebėta, kad hepatitas ūmiai gali pablogėti gydomiems pacientams, lygiai kaip ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Tenofoviro dizoprosilio nepageidaujamų reakcijų vertinimas remiasi klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo į rinką gautais saugumo duomenimis. Visos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 2 lentelėje.

ŽIV-1 klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofovirusu dizoprosiliu (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą pacientai 144 savaites

gydyti tenofoviru dizoproksiliu po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzu.

Hepatito B klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas HBV klinikinių tyrimų duomenimis pirmiausiai remiasi dviejų dvigubai koduotų lyginamųjų kontroliuojamų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 641 suaugęs pacientai, sergantys lėtiniu hepatitu B ir kompensuota kepenų liga. Šiems pacientams 48 savaites kasdien buvo skiriama po 245 mg tenofoviro dizoproksilio (n = 426) arba po 10 mg adefoviro dipivoksilio (n = 215). Nepertraukiamo 384 savaičių gydymo metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tenofoviro dizoproksilio saugumo profilį. Po pradinio maždaug -4,9 ml/min (pagal Kokrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) arba -3,9 ml/min/1,73 m² (pagal mitybos modifikavimo sergant inkstų liga [angl. *modification of diet in renal disease*, MDRD] lygtį) inkstų funkcijos susilpnėjimo, pasireiškiančio po pirmųjų 4 gydymo savaičių, metinio silpnėjimo greitis, palyginti su pradine inkstų funkcijos verte, nustatytas tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams, buvo -1,41 ml/min per metus (pagal Kokrofto ir Golto lygtį) ir -0,74 ml/min/1,73 m² per metus (pagal MDRD lygtį).

Pacientai, sergantys dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio saugumo profilis pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduotame aktyviai kontroliuojamame tyrime (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviru dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

Tenofoviro dizoproksilio gydymo grupėje per 48 savaites 7 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių; 9 % pacientams patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl; statistškai reikšmingų skirtumų tarp tenofovirą vartojusių grupių ir entekaviro grupės nebuvo. Po 168 savaičių 16 % (7 iš 45) tiriamųjų tenofoviro dizoproksilio grupėje, 4 % (2 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 14 % (3 iš 22) entekaviro grupėje pasireiškė netoleravimas. Trylikai procentų (6 iš 45) tiriamųjų tenofoviro dizoproksilio grupėje, 13 % (6 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 9 % (2 iš 22) entekaviro grupėje patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

168 savaitę šioje pacientų, sergančių dekompensuota kepenų liga, populiacijoje mirtingumo dažnis buvo 13 % (6 iš 45) tenofoviro dizoproksilio grupėje, 11 % (5 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 14 % (3 iš 22) entekaviro grupėje. Hepatoceliulinės karcinomos dažnis buvo 18 % (8 iš 45) tenofoviro dizoproksilio grupėje, 7 % (3 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio grupėje bei 9 % (2 iš 22) entekaviro grupėje.

Asmenims, kurių pradinis CPT balas yra didelis, buvo didesnė rimtų nepageidaujamų reiškinių išsivystymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, sergantys lamivudinui atspariu lėtiniu hepatitu B: atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto tyrimo (GS-US-174-0121), kuriame 280 lamivudinui atsparių pacientų 240 savaičių buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 141) arba emtricitabinu / tenofoviru dizoproksiliu (n = 139), metu naujų tenofoviro dizoproksilio sukeltų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu bent jau galima įtarti, išvardytos toliau pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Dažnis apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$).

2 lentelė. Su tenofoviro dizoproksilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaistinio preparato pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	hipofosfatemija ¹
Nedažnas:	hipokalemija ¹
Retas:	laktacidozė
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	galvos svaigimas
Dažnas:	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažnas:	pilvo skausmas, dujų susikaupimas, pilvo pūtimas
Nedažnas:	pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas:	padidėjęs transaminazių kiekis
Retas:	kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	bėrimas
Retas:	angioneurozinė edema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	sumažėjęs kaulų mineralinis tankis ³
Nedažnas:	rabdomiolizė ¹ , raumenų silpnumas ¹
Retas:	osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukelianti lūžius) ^{1,2} , miopatija ¹
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažnas:	padidėjęs kreatinino kiekis, proksimalinė inkstų tubulopatija (įskaitant Fanconi sindromą)
Retas:	ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, ūmi inkstų kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ² , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	astenija
Dažnas:	nuovargis

¹ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviro dizoproksilio vartojimu.

² Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaistinio preparato pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ar tenofoviro dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos metu. Dažnio kategorija „nedažnas“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi (n = 7 319).

³ Šios nepageidaujamos reakcijos dažnis nustatytas remiantis saugumo duomenimis, gautais iš įvairių klinikinių tyrimų, kuriuose TDF buvo skiriamas HBV infekuotiems pacientams. Taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

ŽIV-1 ir hepatitas B:

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi tenofoviras dizoproksilis gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 4.8 *Saugumo profilio santrauka* skyrius). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praeidavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai nepraėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistinius preparatus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktatacidozė

Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais, nustatyta laktatacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeliantys laktatacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktatacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

ŽIV-1:

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninę hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Pastebėti kaulų nekrozės atvejai, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Hepatitis B:

Hepatito B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniais vaistiniais preparatais negydyti pacientai, gydymo metu 2,6% tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams ALT reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinį kiekį. ALT pakilimo laiko mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, o gydymui baigiantis ALT sumažėdavo. ALT pakilimas dauguma atvejų siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu $\geq 2 \log_{10}$ kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT pakilimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams hepatito paūmėjimo klinikiniai ir laboratoriniai rodikliai atsirado nutraukus HBV gydymą (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ŽIV-1

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas yra paremtas dviem atsitiktinių imčių tyrimais (tyrimais GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352), kurių metu buvo tirti 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai ir paaugliai (nuo 2 iki < 18 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoproksiliu (n = 93) arba placebo / aktyvaus lyginamojo preparato (n = 91) deriniu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams nustatytos tokios pat nepageidaujamos reakcijos kaip ir suaugusiųjų tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriant ŽIV-1 infekuotus paauglius, tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo. Tiriant ŽIV-1 infekuotus vaikus, tiriamųjų, kurie perėjo prie tenofoviro dizoproksilio vartojimo, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, kurie toliau vartojo stavudino arba zidovudino preparatus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) (tenofoviro dizoproksilio vartojimo mediana – 331 savaitė) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoproksilio vartojimą nutraukė.

Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofovirą dizoprosilį vartojimą padidėjo.

Lėtinis hepatitas B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas yra paremtas atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimas GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų), 72 savaites gydyti tenofovirą dizoprosilį 245 mg (n = 52) arba placebo (n = 54), ir atsitiktinių imčių tyrimu (GS-US-174-0144), kurio metu buvo tirti 89 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai (nuo 2 iki < 12 metų), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoprosiliu (n = 60) arba placebo (n = 29). Tenofoviru dizoprosiliu gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams nustatytos tokios pat nepageidaujamos reakcijos, kokios buvo nustatytos tenofovirą dizoprosilį vartojimo suaugusiems klininių tyrimų metu (žr. 4.8 skyrių *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

HBV infekuotiems pacientams vaikams ir paaugliams nuo 2 iki < 18 metų nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoprosilį, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kitos ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

Tenofovirą dizoprosilį poveikis vyresniems kaip 65 metų amžiaus pacientams tirtas nebuvo. Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl tenofoviru dizoprosiliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi tenofoviras dizoprosilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Tenofovir disoproxil Viatriis gydomiems suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofovirą dizoprosilį nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Gydymas

Tenofoviras gali būti pašalinamas hemodializės būdu; vidutinis tenofovirą klirensas atliekant hemodializę yra 134 ml/min. Nėra žinoma, ar tenofoviras gali būti pašalintas peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiškai veikiantys priešvirusiniai vaistai; nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF07

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Tenofoviro dizoprosililio maleatas yra vaisto pirmtako tenofoviro dizoprosililio druska. Tenofovirus dizoprosililis yra absorbuojamas ir paverčiamas į veikliąją medžiagą tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfato (nukleotido) analogas. Po to tenofovirus, dalyvaujant ląstelių fermentams, yra paverčiamas veikliuoju metabolitu – tenofoviro difosfatu, kuris yra DNR grandinės pabaiga, ir dėl ko ji nutrūksta (angl. *obligate chain terminator*). Tenofoviro difosfato intraląstelinis skilimo pusperiodis trunka 10 valandų aktyvintose ir 50 valandų neaktyvintose periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL). Dėl tiesioginio prisijungimo konkurencijos su natūraliais deoksiribonukleotidais tenofoviro difosfatas slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę ir HBV polimerazę ir po įsiterpimo į DNR nutrūksta viruso DNR grandinė. Tenofoviro difosfatas silpnai slopina ląstelių DNR α , β ir γ polimerazes. Tyrimų *in vitro* duomenimis, esant koncentracijai iki 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofovirus taip pat neturi jokio poveikio mitochondrijų DNR sintezei ar pieno rūgšties gamybai.

Duomenys apie ŽIV

Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro. Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukines laboratorines ŽIV-1_{IIIB} padermes slopinti 50 % (EK_{50}) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6 $\mu\text{mol/l}$, o pirminės ŽIV-1 B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovirus taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F, G, O bei ŽIV_{BaL} pirminiuose monocituose/makrofaguose. Tenofovirus *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK_{50} MT-4 ląstelėse yra 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

Atsparumas. *In vitro* ir kai kuriems pacientams buvo atlikta ŽIV-1 padermių su atvirkštinės transkriptazės K65R mutacija ir sumažėjusiu jautrumu tenofovirui selekcija (žr. Klinikinis veiksmingumas ir saugumas). Tenofoviro dizoprosililio reikia vengti skirti ligoniams, jau anksčiau gydytiems antiretrovirusiniais vaistais ir turintiems padermių su K65R mutacija (žr. 4.4 skyrių). Be to, tenofovirus selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą tenofovirui.

Klinikiniai tyrimai su jau gydytais pacientais parodė, kad 245 mg tenofovirus dizoprosililis turi anti-ŽIV poveikį prieš ŽIV-1 padermes, kurios yra atsparios nukleozidų inhibitoriams. Rezultatai parodė, kad pacientų, kurių ŽIV turėjo 3 ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, atsakas į gydymą 245 mg tenofoviro dizoprosililio doze buvo mažesnis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoprosililio veiksmingumas buvo nustatytas 48 savaitių trukmės jau gydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų tyrimu ir 144 savaitių trukmės anksčiau negydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų tyrimu.

Atliekant GS-99-907 tyrimą 550 anksčiau gydytų suaugusių pacientų buvo 24 savaites gydyti placebo arba tenofoviru dizoprosililiu po 245 mg. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 427 ląstelės/ mm^3 , vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 3,4 $\log_{10}$ kopijų/ml (78 % pacientų virusų kiekis buvo < 5 000 kopijų/ml), o vidutinė prieš tai taikyto ŽIV gydymo trukmė buvo 5,4 metų. Pradinė 253 pacientų ŽIV kultūrų genotipinė analizė parodė, kad 94 % pacientų organizme yra ŽIV-1 mutacijų, susijusių su atsparumu nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams, 58 % – mutacijų, susijusių su atsparumu proteazių inhibitoriams, ir 48 % – mutacijų, susijusių su atsparumu nenukleozidiniais atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams.

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis $\log_{10}$ plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG_{24}) buvo -0,03 $\log_{10}$ kopijų/ml ir -0,61 $\log_{10}$ kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir tenofoviro dizoprosililio 245 mg ($p < 0,0001$). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistiškai reikšmingas tenofoviro dizoprosililio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG_{24}), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoprosililio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/ mm^3 , o placebo grupėje -11 ląstelių/ mm^3 ($p = 0,0008$). Antivirusinis atsakas į tenofoviro dizoprosililį išliko 48 savaites (DAVG_{48} buvo -0,57 $\log_{10}$ kopijų/ml, pacientų, kurių organizme

ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksilio 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

144 savaitių dvigubai koduoto GS-99-903 tyrimo aktyviai kontroliuojamos fazės metu, buvo tiriamas tenofoviro dizoproksilio 245 mg veiksmingumas ir saugumas, lyginant su stavudinu, kai jie vartojami kartu su lamivudinu ir efavirenzu ŽIV-1 infekuotiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 279 ląstelių/mm³, vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis – 4,91 log₁₀ kopijų/ml; 19 % pacientų turėjo simptominę ŽIV-1 infekciją ir 18 % sirgo AIDS. Pacientai buvo paskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR ir CD4 kiekį. 43 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 39 % pacientų CD4 ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/ml.

Pagal ketinimo gydyti analizę (dėl duomenų stokos ir antiretrovirusinio gydymo (ARG) keitimo gydymas buvo laikomas neefektyviu), pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR kiekis 48 savaitių gydymo eigoje buvo < 400 kopijų/ml ir 50 kopijų/ml, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo atitinkamai 80 % ir 76 %, o stavudino grupėje – 84 % ir 80 %. 144 gydymo savaitę pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 50 kopijų/ml, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo atitinkamai 71 % ir 68 %, o stavudino grupėje – 64 % ir 63 %.

Vidutinis ŽIV-1 RNR ir CD4 kiekio pokytis 48 savaitės gydyme, lyginant su pradiniu, buvo toks pat abiejose gydymo grupėse: -3,09 ir -3,09 log₁₀ kopijų/ml, +169 ir +167 ląstelių/mm³ atitinkamai tenofoviro dizoproksilio 245 mg ir stavudino grupėse. Gydymo, kuris užtruko 144 savaites vidutinis pokytis, lyginant su pradiniu, išliko toks pat abiejose – atitinkamai tenofoviro dizoproksilio 245 mg ir stavudinu gydytose – grupėse: -3,07 ir -3,03 log₁₀ kopijų/ml, +263 ir +283 ląstelių/mm³. Pastebėtas nuolatinis atsakas į gydymą tenofoviro dizoproksiliu 245 mg nepriklausomai nuo pradinio ŽIV-1 RNR ir CD4 ląstelių kiekio.

K65R mutacija šiek tiek dažniau pasireiškė pacientams, gydytiems tenofoviru dizoproksiliu, lyginant su aktyvios kontrolės grupe (2,7 % lyginant su 0,7 %). Visais atvejais atsparumas efavirenzui ar lamivudinui jau buvo iki pasireiškiant K65R mutacijai arba sutapo su ja. Aštuoniems tenofoviru dizoproksiliu 245 mg gydytos grupės ŽIV-pacientams pasireiškė K65R mutacija: 7 iš jų – per pirmąsias 48 gydymo savaites, o paskutiniajam – 96 gydymo savaitę. Daugiau K65R mutacijos išsivystymo atvejų iki 144 gydymo savaitės nepastebėta. Vienam tenofoviro dizoproksilio grupės pacientui atsirado viruso K70E pakaita. Iš genotipinės ir fenotipinės analizės nenustatyta kitų atsparumo tenofovirui išsivystymo būdų.

Duomenys apie HBV

Antivirusinis aktyvumas prieš HBV in vitro. HepG2 2.2.15 ląstelių linijoje *in vitro* buvo nustatytas tenofoviro antivirusinis aktyvumas prieš HBV. Tenofoviro EK₅₀ reikšmės svyravo nuo 0,14 iki 1,5 μmol/l intervale, o CK₅₀ (50 % citotoksiškumo koncentracija) reikšmės buvo > 100 μmol/l.

Atsparumas. Su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui susijusių HBV mutacijų identifikuota nebuvo (žr. Klinikinis veiksmingumas ir saugumas). Tiriant ląsteles nustatyta, kad HBV padermės, kurios ekspresuoja rtV173L, rtL180M ir rtM204I/V mutacijas, susijusias su atsparumu lamivudinui ir telbivudinui, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 0,7 iki 3,4 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. HBV padermės, kurios ekspresuota rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ir rtM250V mutacijas, susijusias su atsparumu entekavirui, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 0,6 iki 6,9 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. HBV padermės, kurios ekspresuota su rezistentiškumu adefovirui susijusias rtA181V ir rtN236T mutacijas, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 2,5 iki 10 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. Virusų, turinčių rtA181T mutaciją, jautrumas tenofovirui siekia EK₅₀, o tai 1,5 kartų daugiau, lyginant su laukinio tipo virusu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompensuotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydyti pacientai, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus

adefoviru dipivoksiliu ir pacientus, turinčius pradinio rezistentiškumo mutacijas lamivudinui ir (arba) adefoviru dipivoksiliui. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

Patirtis su pacientais, kurie serga kompensuota kepenų liga 48-ąją savaitę (GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimai)

3 lentelėje pateikiami dviejų atsitiktinių imčių 3 fazės dvigubai koduotų tyrimų, trukusių 48 savaites ir palyginusių tenofoviro dizoprosilio ir adefoviro dipivoksilio poveikį kompensuotą kepenų ligą turintiems suaugusiems pacientams, rezultatai. GS-US-174-0103 tyrime dalyvavo 266 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg teigiami pacientai, o GS-US-174-0102 tyrime dalyvavo 375 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai.

Pagal abiejų tyrimų visiško atsako pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį (HBV DNR lygis, kuris yra < 400 kopijų/ml ir dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo), tenofoviro dizoprosilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefovirą dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviro dizoprosiliu su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviro dizoprosilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs (tai apibūdina dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. žemiau 3 lentelę).

GS-US-174-0103 tyrime pacientų, kuriems 48-ąją savaitę ALT kiekis buvo normalus ir buvo pasiektas HBsAg netekimas, dalis buvo reikšmingai didesnė tenofoviro dizoprosilio grupėje, lyginant su adefoviro dipivoksilio grupe (žr. žemiau 3 lentelę).

3 lentelė. Veiksmingumo parametrai kompensuotiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems pacientams 48-ąją savaitę

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
Parametrai	245 mg tenofoviro dizoprosilio n = 250	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 125	245 mg tenofoviro dizoprosilio n = 176	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 90
Visiškas atsakas (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija				
Histologinis atsakas (%) ^b	72	69	74	68
Vidutinis HBV DNR lygio sumažėjimas nuo pradinio^c (log ₁₀ kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNR (%)				
< 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%)				
Normalizavęsis ALT ^d	76	77	68*	54

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
Serologija (%)				
HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* $p < 0,05$, palyginus su adefoviru dipivoksiliu.

^a Visišką atsaką apibūdina HBV DNR < 400 kopijų/ml ir bent dviem taškais padidėjęs *Knodel* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodel* fibrozės pablogėjimo.

^b Bent dviem taškais padidėjęs *Knodel* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodel* fibrozės pablogėjimo.

^c Vidutinis pokytis nuo pradinio HBV DNR lygio rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

^d ALT normalizavimosi tyrimai buvo atliekami pacientams, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau normos ribų pradinės ribos.

n/a = *not applicable* (duomenys nebūtini).

Tenofoviras dizoproksilis buvo susijęs su reikšmingai didesne pacientų dalimi, kuriems buvo nenustatoma HBV DNR (< 169 kopijų/ml (< 29 TV/ml); *Roche Cobas Togman* HBV tyrimų kiekybinio įvertinimo riba), lyginant su adefoviru dipivoksiliu (atitinkamai GS-US-174-0102 tyrime 91 % ir 56 %, GS-US-174-0103 tyrime 69 % ir 9 %).

Sujungus GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimus, nukleozidiniais vaistiniais preparatais gydytų ($n = 51$) ir negydytų ($n = 375$) pacientų bei prieš pradedant tyrimą normalų ALT kiekį ($n = 21$) ir nenormalų ALT kiekį turinčių pacientų ($n = 405$) atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu buvo panašus. Keturiasdešimt devyni iš 51 nukleozidiniais vaistiniais preparatais gydyti pacientai anksčiau buvo gydyti lamivudinu. Visišką atsaką į gydymą pasiekė septyniasdešimt trys procentai nukleozidiniais vaistais gydytų ir 69 % jais negydytų pacientų, o 90 % nukleozidiniais vaistiniais preparatais gydytų pacientų ir 88 % nukleozidiniais vaistiniais preparatais negydytų pacientų HBV DNR sumažėjo iki < 400 kopijų/ml. Visiems normalų pradinį ALT kiekį turėjusiems pacientams ir 88 % nenormalų pradinį ALT kiekį turėjusiems pacientams HBV DNR sumažėjo iki < 400 kopijų/ml).

Patirtis virš 48 savaičių GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimų metu

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai koduoto 48 savaičių gydymo (245 mg tenofovro dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio), pacientai be pertraukos perėjo prie atviro gydymo tenofoviru dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės. 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitę virusų sumažėjimas, biocheminis ir serologinis atsakas buvo palaikomi tęsiant gydymą tenofoviru dizoproksiliu (žr. žemiau 4 ir 5 lentelę).

4 lentelė. Veiksmingumo parametrai kompensuotiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitę

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)											
Parametrai ^a	245 mg tenofovirio dizoproksilio n = 250						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėjo prie 245 mg tenofovirio dizoproksilio n = 125					
Savaitė	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 DNR (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)												
ALT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Normalizavęsis ALT ^d												
Serologija (%)												
HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Pagrįsta ilgo laikotarpio vertinimo algoritmu (LTE (*Long Term Evaluation*) analizė) - pacientai, kurie nutraukė tyrimą bet kuriuo metu iki 384-osios savaitės dėl protokolo nustatytos vertinamosios baigties bei pacientai, baigę 384 savaitių gydymą, buvo įtraukti į vardiklį.

^b 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaitių atviras gydymas.

^c 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^d ALT normalizavimosi tyrimai buvo atliekami pacientams, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau normos ribų pradinės ribos.

^e 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaitių atviras gydymas.

^f 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^g 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaitių atviras gydymas.

^h 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

ⁱ 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaitių atviras gydymas.

^j 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^k Vienas šios grupės pacientas pirmą kartą tapo HBsAg neigiamu 240-osios savaitės apsilankymo metu ir paskutinę duomenų rinkimo dieną toliau dalyvavo tyrime. Tačiau kito apsilankymo metu buvo galiausiai patvirtintas tiriamojo HBsAg nebuvimas.

^l 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaitių atviras gydymas.

^m 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

ⁿ Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų į atvirą gydymą tenofoviru dizoproksiliu įtraukus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizoproksilis).

^o 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaitių atviras gydymas.

^p 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

n/a = not applicable (duomenys nebūtinai).

5 lentelė. Veiksmingumo parametrai kompensuotiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitę

Parametrai ^a	174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėjo prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90					
Savaitė	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 DNR (%)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
< 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)												
ALT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Normalizavęsis ALT ^d												
Serologija (%)												
HBeAg netekimas/ serokonversija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Pagrįsta ilgo laikotarpio vertinimo algoritmu (LTE (*Long Term Evaluation*) analizė) - pacientai, kurie nutraukė tyrimą bet kuriuo metu iki 384-osios savaitės dėl protokolo nustatytos vertinamosios baigties bei pacientai, baigę 384 savaitių gydymą, buvo įtraukti į vardiklį.

^b 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaitių atviras gydymas.

^c 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^d ALT normalizavimosi tyrimai buvo atliekami pacientams, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau normos ribų pradinės ribos.

^e 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaitių atviras gydymas.

^f 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^g Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, įskaitant duomenis, surinktus į atvirą gydymą tenofoviru dizoproksiliu įtraukus emtricitabiną (KM-ITT).

^h 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaitių atviras gydymas.

ⁱ 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^j 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaitių atviras gydymas.

^k 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^l Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų į atvirą gydymą tenofoviru dizoproksiliu įtraukus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizoproksilis).

^m 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu po kurio buvo vykdomas 240 savaitių atviras gydymas.

ⁿ 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^o 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaitių atviras gydymas.

^p 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

240-ąją savaitę gauti 331 iš 489 pacientų, kurie toliau dalyvavo GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose, porinio palyginimo prieš pradedant tyrimą ir 240-ąją savaitę kepenų biopsijos duomenys (žr. 6 lentelę žemiau). Devyniasdešimt penkiems procentams (225 iš 237) pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą nesirgo ciroze, ir 99 % (93 iš 94) pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą sirgo ciroze, fibrozės būklė nepakito arba pagerėjo (*Ishak* fibrozės balas). Iš 94 pacientų, kurie prieš pradedant tyrimą sirgo ciroze (*Ishak* fibrozės balas: 5-6), 26 % (24) *Ishak* fibrozės balas nepakito, 72 % (68) iki 240 savaitės sumažėjo cirozė ir bent 2 taškais sumažėjo *Ishak* fibrozės balas.

6 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuotiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su atsaku prieš pradedant tyrimą

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250 ^c	Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėjo prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 125 ^d	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176 ^c	Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėjo prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90 ^d
Histologinis atsakas ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Histologijos analizė buvo atliekama pacientams, kurių kepenų biopsijos duomenys buvo gauti (nebuvo = neįtraukti) iki 240-osios savaitės. Atsakas pridėjus emtricitabiną nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus iš viso 17 tiriamųjų).

^b Bent dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

^c 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaitių atviras gydymas.

^d 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviru dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

Patirtis su ŽIV ir kartu kita liga infekuotais pacientais bei ankstesnio gydymo lamivudinu patirtis
Atsitiktinių imčių, 48 savaitių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo duomenimis, ŽIV ir kartu lėtiniu hepatitu B infekuotų suaugusių pacientų, kurie gydyti 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze ir prieš tai ACTG 5127 tyrime gydyti lamivudinu, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log₁₀ kopijų/ml (n = 27). Gydančiam 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze, vidutinis pacientų serume esančios HBV DNR pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log₁₀ kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT buvo normalus.

Patirtis su persistuojančią viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)
245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės ar 245 mg tenofoviro dizoproksilio, vartojamo kartu su 200 mg emtricitabino doze, veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame GS-US-174-0106 tyrime, kurio metu tirti HBeAg teigiami ir HBeAg neigiami suaugę pacientai, kuriems ilgiau nei 24 savaites vartojant 10 mg adefoviro dipivoksilio dozę išliko viremija (HBV DNR ≥ 1 000 kopijos/ml). Prieš pradedant tyrimą 57 % pacientų atsitiktinai atrinkti tenofoviro dizoproksiliu, palyginus su 60 % pacientų, anksčiau gydytų lamivudinu, atsitiktinai atrinktų į gydymo emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoproksiliu grupę. Iš viso 24-ąją savaitę 66 % (35 iš 53) tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml), palyginus su 69 % (36 iš 52) emtricitabinu kartu su tenofoviro dizoproksiliu (p = 0,672) gydytų pacientų. Be to, 55 % (29 iš 53) tenofoviro dizoproksiliu gydytų pacientų buvo nenustatoma HBV DNR (< 169 kopijos/ml (< 29 TV/ml); *Roche Cobas Togman* HBV tyrimų kiekybinio įvertinimo riba), palyginus su 60 % (31 iš 52) emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų (p = 0,504). Palyginimus tarp gydymo grupių virš 24 savaitių sunku interpretuoti, nes tyrėjai laikėsi nuomonės sustiprinti atvirą gydymą emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu. Ilgalaikiai tyrimai, siekiantys įvertinti gydymo dviem vaistinėmis preparatais – emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu – naudos ir rizikos santykį tik HBV infekuotiems pacientams, tebevykdomi.

Patirtis su dekompensuota kepenų liga sergančiais pacientais 48 savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)
Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, aktyviai kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoproksilio (n = 45), emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio (n = 45) bei entekaviro (n = 22) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientų pradinis CPT balų vidurkis buvo 7,2, HBV DNR vidurkis – 5,8 log₁₀ kopijų/ml ir serumo ALT vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19/45) pacientų mažiausiai 6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9/45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviru dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) pradžioje turėjo pradinio rezistentiškumo mutacijas lamivudinui ir (arba) adefovirui dipivoksiliui. Be pagrindinės, papildomos saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas ≥ 0,5 mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

Tenofoviro dizoproksilio bei emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio gydymo grupėse atitinkamai 74 % (29/39) ir 94 % (33/35) pacientų, kurių CPT balas ≤ 9 , po 48 gydymo savaitių buvo pasiekta < 400 HBV DNR kopijų/ml.

Apibendrinant, duomenys, gauti šio tyrimo metu, yra pernelyg riboti, kad galima būtų daryti kokias nors galutines gydymo emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu bei vien tenofoviro dizoproksiliu palyginimo išvadas (žr. žemiau esančią 7 lentelę).

7 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo parametrai dekompensuotiems pacientams 48 savaitę

Parametrai	Tyrimas 174-0108		
	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg (n = 45)	Emtricitabinas 200 mg/ tenofoviras dizoproksilis 245 mg (n = 45)	Entekaviras (0.5 mg arba 1 mg) n = 22
Netoleravimas (galutinis tiriamojo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas dėl gydymo metu pasireišusių nepageidaujamų reiškinių) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl nuo pradinio arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNR n (%) < 400 kopijų/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalus ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT ≥ 2 balų nuo pradinio n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
CPT balų pokyčio nuo pradinės vertės vidurkis	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (galutinės stadijos kepenų ligos įvertinimo modelis) balo pokyčio nuo pradinės vertės vidurkis	-1,8	-2,3	-2,6

^a p = 0,622 lyginant kombinuoto gydymo su tenofoviro grupes ir entekaviro grupę,

^b p = 1,000 lyginant kombinuoto gydymo su tenofoviro grupes ir entekaviro grupę.

Patirtis virš 48 savaitių GS-US-174-0108 tyrimo metu

Naudojant gydymo nebaigimo/keitimo = neefektyvumo analizę, 168 savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekavirą, buvo pasiekta HBV DNR < 400 kopijų/ml.

Patirtis su lamivudinui atspariu HBV sergančiais pacientais 240 savaitę (GS-US-174-0121 tyrimas)

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės veiksmingumas ir saugumas buvo vertinamas atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą tyrimą (GS-US-174-0121), kuriame dalyvavo HBeAg teigiami ir HBeAg neigiami pacientai (n = 280), kuriems yra kompensuota kepenų liga, kuriems pasireiškė viremija (HBV DNR $\geq 1\,000$ TV/ml) bei genotipine analize buvo įrodytas atsparumas lamivudinui (rtM204I/V +/- rtL180M). Prieš pradedant tyrimą tik penki pacientai turėjo su atsparumu adefovirui susijusias mutacijas. Šimtas keturiasdešimt vienas ir 139 suaugę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti atitinkamai į tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino kartu su tenofoviro dizoproksiliu grupes. Prieš pradedant tyrimą demografiniai rodikliai šiose dvejose gydymo grupėse buvo panašūs: prieš pradedant tyrimą 52,5 % tiriamųjų buvo HBeAg neigiami, 47,5 % tiriamųjų buvo HBeAg teigiami, atitinkamai vidutinis HBV DNR kiekis buvo 6,5 log₁₀ kopijų/ml, ALT vidurkis buvo 79 V/l.

Pasibaigus 240 gydymo savaitei, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, buvo nustatyta HBV DNR < 400 kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų

(65 %) – normalizavęsis ALT. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu savaitei, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR < 400 kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviru dizoproksilio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės HBsAg netekimas nustatytas dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tiriamųjų tenofoviru dizoproksilio . Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

Klinikinis atsparumas

Norint nustatyti HBV polimerazės genotipo pokyčius nuo pradinių, buvo įvertinti keturi šimtai dvidešimt šeši HBeAg neigiami (GS-US-174-0102, n = 250) ir HBeAg teigiami (GS-US-174-0103, n = 176) pacientai, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti į dvigubai koduotą gydymą tenofoviru dizoproksiliu, o po to perėjo prie atviro gydymo tenofoviru dipivoksiliu. Taikant gydymą vien tenofoviru dizoproksiliu, 48-ąją (n = 39), 96-ąją (n = 24), 144-ąją (n = 6), 192-ąją (n = 5), 240-ąją (n = 4), 288-ąją (n = 6) ir 384-ąją (n = 2) savaitę genotipo įvertinimas visiems HBV DNR > 400 kopijų/ml turintiems pacientams parodė, kad su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui susijusių mutacijų neatsirado.

Norint nustatyti HBV polimerazės genotipo pokyčius nuo pradinių, buvo įvertinti du šimtai penkiolika HBeAg neigiamų (GS-US-174-0102, n = 125) ir HBeAg teigiamų (GS-US-174-0103, n = 90) pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti į dvigubai koduotą gydymą adefoviru dipivoksiliu, o po to perėjo prie atviro gydymo tenofoviru dipivoksiliu. Taikant gydymą vien tenofoviru dizoproksiliu, 48-ąją (n = 16), 96-ąją (n = 5), 144-ąją (n = 1), 192-ąją (n = 2), 240-ąją (n = 1), 288-ąją (n = 1) ir 384-ąją (n = 2) savaitę genotipo įvertinimas visiems HBV DNR > 400 kopijų/ml turintiems pacientams parodė, kad su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui susijusių mutacijų neatsirado.

GS-US-174-0108 tyrimo metu 45 pacientai (įskaitant 9 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos atsparumo mutacijos lamivudinui ir (arba) adefovirui dipivoksiliui), iki 168 savaičių buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu. Genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 6/8 pacientų, kurių HBV DNR 48 savaitę buvo > 400 kopijų/ml. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta. Po 48 savaičių 5 tenofoviru dizoproksilio grupės tiriamiesiems atlikta genotipo analizė. Amino rūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta nė viename tiriamajam.

GS-US-174-0121 tyrimo metu 141 pacientas, kuriam tyrimo pradžioje buvo patvirtinti atsparūs lamivudinui pakaitai, iki 240 savaičių buvo gydomas tenofoviru dizoproksiliu. Iki paskutinio gydymo tenofoviru dizoproksiliu momento iš viso 4 pacientams pasireiškė viremijos epizodai (HBV DNR > 400 kopijų/ml). Sekos duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 2 iš šių 4 pacientų. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta.

Vartojimo vaikams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos atsparumo mutacijos lamivudinui) iš pradžių iki 72 savaičių aklu būdu buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu, po to 51 iš 52 pacientų atviru būdu skirta tenofoviru dizoproksilio (tenofoviru dizoproksilio – tenofoviru dizoproksilio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturiems pacientams (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos atsparumo mutacijos lamivudinui) iš pradžių 72 savaites aklu būdu buvo skiriama placebo, vėliau 52 iš 54 pacientų skirta tenofoviru dizoproksilio (PLB-tenofoviru dizoproksilio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta.

Vartojimo vaikams tyrimo (GS-US-174-0144) metu genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) 48 savaitę buvo gauti 9 iš 10 koduotą tenofovirą dizoprosilį vartojusių pacientų, kurių HBV DNR kiekis plazmoje buvo > 400 kopijų/ml. Genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) pacientams, kurių HBV DNR kiekis plazmoje buvo > 400 kopijų/ml ir kurie perėjo prie gydymo atviruoju tenofoviru dizoprosiliu nuo koduoto tenofoviro dizoprosilio (TDF-TDF grupė) arba nuo placebo (PLB-TDF grupė) po mažiausiai 48 savaičių koduoto gydymo, buvo gauti 12 iš 16 pacientų 96 savaitę, 4 iš 6 pacientų 144 savaitę ir 4 iš 4 pacientų 192 savaitę. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakitimų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosiliui, iki 48, 96, 144 arba 192 savaitės nestebėta.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. GS-US-104-0321 tyrime, 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, 48 savaites buvo gydomi tenofoviru dizoprosiliu (n = 45) arba placebo (n = 42) derinyje su optimizuotu baziniu gydymu (angl. *optimised background regimen*, OBR). Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoprosilio nauda, lyginant su placebo, remiantis plazmos ŽIV-1 RNR kiekiu 24 savaitę, neiširta. Tačiau nauda paauglių populiacijoje yra tikėtina, remiantis suaugusių ekstrapoliacija ir lyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviru dizoprosiliu arba placebo, vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas buvo -1,004 ir -0,809, o vidutinis bendras kūno KMT Z-balas buvo atitinkamai -0,866 ir -0,584 lyginant su pradiniais. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaiga) buvo -0,215 ir -0,165 KMT Z-balo juosmeninėje stuburo dalyje, ir -0,254 ir -0,179 bendro KMT Z-balo atitinkamai tenofoviro dizoprosilio ir placebo grupėse. Vidutinis KMT progresavimo dydis tenofoviro dizoprosilio grupėje, lyginant su placebo grupe, buvo mažesnis. 48 savaitę, šešiams paaugliams tenofoviro dizoprosilio grupėje ir vienam paaugliui placebo grupėje stebėtas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (kaip nustatyta, netekimas > 4 %). Tarp 28 pacientų 96 savaites gydomų tenofoviru dizoprosiliu KMT Z-balas sumažėjo -0,341 juosmeninei stuburo daliai ir -0,458 bendrai visam kūnui.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydyti pacientai nuo 2 iki < 12 metų, kuriems nustatyta stabili virusologinė supresija gydant stavudino arba zidovudino preparatais, atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti pakeisti stavudiną arba zidovudiną tenofoviru dizoprosiliu (n = 48) arba toliau taikyti ankstesnį gydymą (n = 49) 48 savaites. Po 48 savaičių 83 % pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 92 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV RNR koncentracija. Pacientų, kuriems po 48 savaičių išliko < 400 kopijų/ml koncentracija, procentinei daliai daugiausiai įtakos turėjo didesnis visiškai nutraukusiųjų gydymą skaičius tenofoviro dizoprosilio grupėje. Neįtraukus trūkstamų duomenų, po 48 savaičių < 400 kopijų/ml ŽIV RNR koncentracija nustatyta 91 % pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 94 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje.

Pacientams vaikams nustatytas KMT sumažėjimas. Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviro dizoprosiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas buvo -1,034 ir -0,498, o vidutinis bendras kūno KMT Z-balas buvo atitinkamai -0,471 ir -0,386. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (atsitiktinių imčių fazės pabaigoje) tenofoviro dizoprosilio ir stavudino ar zidovudino grupėse buvo atitinkamai 0,032 ir 0,087 juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas bei -0,184 ir -0,027 viso kūno KMT Z-balas. Po 48 savaičių vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų mineralinio tankio padidėjimas tenofoviro dizoprosilio ir stavudino ar zidovudino grupėse buvo panašus. Viso kūno kaulų mineralinio tankio padidėjimas tenofoviro dizoprosilio grupėje buvo mažesnis nei stavudino ar zidovudino grupėse. Po 48 savaičių reikšmingas (> 4 %) KMT sumažėjimas juosmeninėje stuburo dalyje nustatytas vienam tenofoviru dizoprosiliu gydytam tiriamajam ir nė vienam stavudinu ar zidovudinu gydytam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, kurie buvo gydomi tenofoviru dizoprosiliu, 96 savaites, juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas nukrito -0,012, viso kūno nukrito -0,338. KMT Z-balas nebuvo koreguotas atsižvelgiant į ūgį ir svorį.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoprosilį vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių

tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoprosilio vartojimą nutraukė (tenofoviro dizoprosilio vartojimo mediana – 331 savaitė).

Lėtinis hepatitis B. Tyrimo GS-US-174-0115 metu 106 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai nuo 12 iki < 18 metų, sergantys lėtine HBV infekcija [HBV DNR $\geq 10^5$ kopijų/ml, kuriems yra padidėjęs serumo ALT ($\geq 2 \times$ VNR) arba jis buvo padidėjęs per paskutinius 24 mėnesius], buvo gydomi tenofoviro dizoprosiliu 245 mg (n = 52) arba placebo (n = 54) 72 savaites. Pacientai turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviro dizoprosiliu, bet galėjo būti anksčiau gydyti interferonu (> 6 mėnesius iki atrankos) arba kitais per burną vartojamais nukleozidiniais vaistais / nukleotidais nuo HBV, kurių sudėtyje nėra tenofoviro dizoprosilio (> 16 savaičių iki atrankos). 72 savaitę iš viso 88 % (46 iš 52) pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 0 % (0 iš 54) pacientų placebo grupėje HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. 72 savaitę septyniasdešimt keturiems procentams (26 iš 35) pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ALT buvo normalizavęsis, palyginti su 31 % (13 iš 42) pacientų placebo grupėje. Nukleozidiniais vaistais / nukleotidais negydytų pacientų (n = 20) ir nukleozidiniais vaistais / nukleotidais gydytų pacientų (n = 32), įskaitant lamivudinui rezistentiškus pacientus (n = 6), atsakas į gydymą tenofoviro dizoprosiliu buvo panašus. Devyniasdešimt penkiems procentams nukleozidiniais vaistais / nukleotidais negydytų pacientų, 84 % nukleozidiniais vaistais / nukleotidais gydytų pacientų ir 83 % lamivudinui rezistentiškų pacientų 72 savaitę nustatytas HBV DNR < 400 kopijų/ml. Trisdešimt vienas iš 32 nukleozidiniais vaistais / nukleotidais gydytų pacientų anksčiau buvo gydytas lamivudinu. 72 savaitę 96 % (27 iš 28) aktyvaus imuniteto pacientų (HBV DNR $\geq 10^5$ kopijų/ml, serumo ALT > 1,5 x VNR) tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 0 % (0 iš 32) pacientų placebo grupėje HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. 72 savaitę septyniasdešimt penkiems procentams (21 iš 28) aktyvaus imuniteto pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ALT buvo normalus, palyginti su 34 % (11 iš 32) pacientų placebo grupėje.

Po 72 savaičių trukmės aklo randomizuoto gydymo, kiekvienas tiriamasis galėjo gauti atvirą gydymą tenofoviro dizoprosiliu iki 192 savaičių. Po 72 savaičių virusologinė supresija buvo palaikoma tiems, kurie gavo dvigubai aklą gydymą tenofoviro dizoprosiliu, po to atviru būdu paskirta tenofoviro dizoprosilio (tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio grupė): 86,5 % (45/52) tiriamųjų tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio grupėje 192 savaitę HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml. Tarp tiriamųjų, kurie dvigubai aklame tyrimo etape vartojo placebo, pradėjus atvirą gydymą tenofoviro dizoprosiliu (PLB- tenofoviro dizoprosilio grupė) tiriamųjų santykis, kuriems HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml, labai padidėjo: PLB-tenofoviro dizoprosilio grupėje 192 savaitę HBV DNR buvo < 400 kopijų/ml 74,1 % (40/54) tiriamųjų. Tiriamųjų, kurių ALT rodiklis 192 savaitę tapo normalus tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio grupėje buvo 75,8 % (25/33) tarp tų, kuriems tyrimo pradžioje HBeAg buvo teigiamas ir 100,0 % (2 iš 2 tiriamųjų), tarp tų, kurie buvo HBeAg buvo neigiamas. Tiriamųjų, kuriems 192 savaitę nustatyta serokonversija į anti-HBe, procentinis santykis tenofoviro dizoprosilio-tenofoviro dizoprosilio ir PLB-tenofoviro dizoprosilio grupėse buvo panašus (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %).

Tyrimo GS-US-174-0115 kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenys apibendrinti 8 lentelėje.

8 lentelė. Kaulų mineralinio tankio įvertinimas tyrimo pradžioje, 72 savaitę ir 192 savaitę

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	Tenofoviras dizoproksilis- tenofoviras dizoproksilis	PLB- tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras dizoproksilis- tenofoviras dizoproksilis	PLB- tenofoviras dizoproksilis	Tenofoviras dizoproksilis- tenofoviras dizoproksilis	PLB- tenofoviras dizoproksilis
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z balas ^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)
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z balo pokytis nuo pradinio ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Vidutinis (SN) bendras KMT Z balas ^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)
Vidutinis (SN) bendro KMT Z balo pokytis nuo pradinio ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas bent 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tiriamasis)	0 %	3,8 % (2 tiriamieji)	3,7 % (2 tiriamieji)
Bendro KMT sumažėjimas bent 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tiriamasis)
Vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Vidutinis bendro KMT padidėjimas %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = duomenys nebūtinai

^a KMT Z-balas nebuvo koreguotas atsižvelgiant į ūgį ir svorį

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Tyrimo GS-US-174-0144 89 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 12 metų, sergantys lėtiniu hepatitu B, vartojo tenofovirą dizoproksilį po 6,5 mg/kg (maksimali dozė buvo 245 mg) (n = 60) arba placebo (n = 29) kartą per parą 48 savaites.

Tiriamieji turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviru dizoproksiliu, jiems HBV DNR kiekis turėjo būti > 10⁵ kopijų/ml (~ 4,2 log₁₀ TV/ml) ir ALT aktyvumas > 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu. 48-ąją savaitę 77 % (46 iš 60) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 7 % (2 iš 29) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). 48-ąją savaitę šešiasdešimt šešiams procentams (38 iš 58) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 15 % (4 iš 27) pacientų placebo grupėje. Dvidešimt penki procentai (14 iš 56) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 24 % (7 iš 29) pacientų placebo grupėje pasiekė HBeAg serokonversiją 48-ąją savaitę.

Atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu tarp anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų tiriamųjų buvo panašus – 76 % (38 iš 50) anksčiau negydytų tiriamųjų ir 80 % (8 iš 10) anksčiau gydytų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml).

Atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu taip pat buvo panašus tarp tyrimo pradžioje HBeAg neigiamų ir HBeAg teigiamų tiriamųjų – 77 % (43 iš 56) HBeAg teigiamų ir 75,0 % (3 iš 4) HBeAg neigiamų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Tyrimo pradžioje HBV genotipų pasiskirstymas tarp TDF ir placebo grupių buvo panašus. Daugumos tiriamųjų genotipas buvo arba C (43,8 %), arba D (41,6 %), o genotipai A ir B pasitaikė rečiau ir buvo panašaus dažnio (kiekvienas po 6,7 %). Tik 1 tiriamojo, atsitiktinių imčių būdu paskirto į TDF grupę, genotipas tyrimo pradžioje buvo E. Apskritai, atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu buvo panašus A, B, C ir E genotipo tiriamiesiems [75–100 % tiriamųjų pasiekė HBV DNR kiekį < 400 kopijų/ml (69 TV/ml) 48-ąją savaitę], o mažesnis atsako dažnis buvo D genotipo infekcija sergančių tiriamųjų grupėje (55 %).

Po mažiausiai 48 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 48 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu (TDF-TDF grupė): 192-ąją savaitę 83,3 % (50 iš 60) TDF-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą TDF (PLB-TDF grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192 savaitę 62,1 % (18 iš 29) PLB-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. TDF-TDF bei PLB-TDF grupių tiriamųjų dalis, kuriems 192 savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo atitinkamai 79,3 % ir 59,3 % (remiantis centrinės laboratorijos kriterijais). HBeAg serokonversija 192 savaitę nustatyta panašioms procentinėms TDF-TDF ir PLB-TDF grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 33,9 % ir 34,5 %). Nė vienam jokios grupės tiriamajam 192 savaitę nenustatyta HBsAg serokonversija. Atsako į gydymą tenofoviru dizoproksiliu dažnis 192 savaitę TDF-TDF grupėje išliko visiems A, B ir C genotipo tiriamiesiems (80–100 %). 192 savaitę tiriamųjų, sergančių D genotipo infekcija, atsako dažnis vis dar buvo mažesnis (77 %), tačiau pagerėjo, palyginti su 48 savaitės rezultatais (55 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0144 metu, santrauka yra pateikta 9 lentelėje.

9 lentelė. Kaulų mineralinio tankio įvertinimas tyrimo pradžioje, 48 savaitę ir 192 savaitę

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Kumuliacinis juosmeninės stuburo dalies KMT ^a sumažėjimas $\geq 4\%$ nuo tyrimo pradžios	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumuliacinis bendrojo KMT ^a sumažėjimas $\geq 4\%$ nuo tyrimo pradžios	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a Po 48 savaitės $\geq 4\%$ KMT sumažėjimo papildomiems tiriamiesiems nenustatyta

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti tenofoviro dizoproksilio tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV ir lėtinio hepatito B indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tenofoviras dizoproksilis yra vandenyje tirpus esteris, kuris *in vivo* greitai virsta tenofoviru ir formaldehidu.

Ląstelėse tenofoviras virsta tenofoviro monofosfatu ir veikliuoju komponentu – tenofoviro difosfatu.

Absorbcija

Išgėrus tenofoviro dizoproksilio ŽIV infekuotam pacientui, tenofoviras dizoproksilis yra greitai absorbuojamas ir verčiamas tenofoviru. Vartojant daug tenofoviro dizoproksilio dozių kartu su maistu ŽIV infekuotiems pacientams susidaro šios vidutinės tenofoviro vertės (% CV): $C_{\max}$ 326 (36,6 %) ng/ml, AUC 3 324 (41,2 %) ng·h/ml ir $C_{\min}$ 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimali tenofoviro koncentracija kraujo serume susidaro per vieną valandą po dozės išgėrimo nevalgius ir per dvi valandas vaisto dozę išgėrus kartu su maistu. Geriamojo tenofoviro (iš tenofoviro dizoproksilio) biologinis pasisavinimas nevalgiusiam pacientui yra maždaug 25 %. Vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su labai daug riebalų turinčiu maistu padidėja biologinis geriamojo vaisto pasisavinimas – tenofoviro AUC padidėja vidutiniškai 40 %, o $C_{\max}$ vidutiniškai 14 %. Po pirmosios tenofoviro dizoproksilio dozės pavalgiusiems pacientams $C_{\max}$ vidutinė vertė kraujo serume yra nuo 213 iki 375 ng/ml. Tenofoviro dizoproksilio vartojimas kartu su lengvu maistu tenofoviro farmakokinetikos reikšmingai neveikia.

Pasiskirstymas

Po intraveninio suleidimo pastovus tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 800 ml/kg. Išgėrus tenofoviro dizoproksilio tenofoviras pasiskirsto daugelyje audinių, o didžiausia koncentracija susidaro inkstuose, kepenyse ir žarnyne (ikiklinikinių tyrimų duomenimis). Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

Biotransformacija

In vitro tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, esant koncentracijai, daug didesnei nei susidaranti *in vivo* (vidutiniškai 300 kartų), tenofoviras *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent viena svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Esant 100 $\mu\text{mol/l}$ tenofoviro dizoproksilio koncentracijai jis neturi jokio poveikio nei vienai CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2 – pastarojo substratų metabolizmas nedaug (6 %), bet statistiškai reikšmingai sumažėja. Remiantis šiais duomenimis, mažai tikėtina, kad galėtų pasireikšti kliniškai reikšminga sąveika tarp tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų dalyvaujant CYP450 sistemai.

Eliminacija

Tenofoviras yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Po intraveninio suleidimo vidutiniškai 70-80 % dozės nepakitusios formos pašalinama su šlapimu. Bendrasis klirensas yra maždaug 230 ml/h/kg (vidutiniškai 300 ml/min.). Inkstų klirensas yra vidutiniškai 160 ml/h/kg (vidutiniškai 210 ml/min.), kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirą turi aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro galutinis pusinės eliminacijos periodas trunka vidutiniškai 12-18 valandų.

Tyrimuose buvo nustatyta, kad aktyvios kanalėlių sekrecijos dėka tenofoviras į proksimalinių kanalėlių ląsteles patenka dalyvaujant žmogaus organinių anijonų pernešėjams (human organic anion transporter 1, hOAT1) 1 ir 3, o į šlapimą tenofoviras patenka dalyvaujant daugumai vaistų atspariam proteinui 4 (MRP 4).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tenofoviro farmakokinetika nepriklauso nuo tenofoviro dizoproksilio dozės nuo 75 iki 600 mg ribose ir nekinta po pakartotinių dozių dozuojant bet kokiais kiekiais.

Amžius

Farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais kaip 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

Lytis

Negausūs tenofoviro farmakokinetikos moters organizme duomenys nerodo jokio reikšmingo nuo lyties priklausančio poveikio.

Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos farmakokinetika buvo įvertinta 8 *ŽIV-1* infekuotiems paaugliams pacientams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno masė ≥ 35 kg. Vidutinis ($\pm$ SD) C_{max} ir AUC_{tau} yra atitinkamai $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ ir $3,39 \pm 1,22$ $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$. Tenofoviro ekspozicija, pasiekta paaugliams pacientams, kasdien vartojusiems 245 mg geriamo tenofoviro dizoproksilio, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

Lėtinis hepatitas B. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos ekspozicija HBV infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kasdien vartojusiems 245 mg geriamojo tenofoviro dizoproksilio, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

Vaikams iki 12 metų amžiaus arba sergantiems inkstų nepakankamumu tenofoviro dizoproksilio 245 mg tablečių farmakokinetikos tyrimai atlikti nebuvo.

Inkstų nepakankamumas

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV ir kartu HBV neinfekuotų suaugusių pacientų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu. Nepakankamumo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (normali inkstų funkcija $CrCl > 80$ ml/min.; lengvo laipsnio inkstų nepakankamumas – $CrCl = 50-79$ ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas – $CrCl = 30-49$ ml/min.; didelio laipsnio inkstų nepakankamumas – $CrCl = 10-29$ ml/min.). Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng·h/ml asmenims, kurių $CrCl > 80$ ml/min., iki 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml ir 15 985 (45 %) ng·h/ml pacientams, sergantiems atitinkamai lengvo, vidutinio laipsnio ar sunkiu inkstų nepakankamumu. Pagal dozavimo rekomendacijas pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, vaisto skyrimas didesniais laiko intervalais gali sąlygoti didesnę maksimalią koncentraciją plazmoje ir mažesnę C_{min} pacientams, sergantiems inkstų nepakankamumu, lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali. Nėra žinoma, kokias kliniškes pasekmes tai gali turėti.

Pacientams, sergantiems galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN) ($CrCl < 10$ ml/min.), kuriems yra reikalinga hemodializė, tarp dializių tenofoviro koncentracija labai padidėja po 48 valandų – vidutinis C_{max} būna 1 032 ng/ml, vidutinis $AUC_{0-48h} = 42\,857$ ng·h/ml.

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės skyrimo laiko intervalą rekomenduojama koreguoti suaugusiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min., ir pacientams, jau sergantiems GIN, kuriems reikalinga dializė (žr. 4.2 skyrių).

Tenofoviro farmakokinetika nehemodializuojamiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 10 ml/min., ir GIN sergantiems pacientams, gydomiems peritoneine ar kitos formos dialize, tirta nebuvo.

Tenofoviro farmakokinetika pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų nepakankamumu, neištirta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė buvo skirta ŽIV ir HBV neinfekuotiems suaugusiems pacientams su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatytu pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi, dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims vidutinė (% CV) tenofoviro C_{max} buvo 223 (34,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty} = 2\,050$ (50,8 %) ng·h/ml, pacientams, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, C_{max} buvo 289 (46,0 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty} = 2\,310$ (43,5 %) ng·h/ml, o pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu C_{max} buvo 305 (24,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty} = 2\,740$ (44,0 %) ng·h/ml.

Vidulastelinė farmakokinetika

Neproliferuojančiose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL) tenofoviro difosfato pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 50 valandų, o fitohemagliutininu stimuliuotose analogiškose ląstelėse – maždaug 10 valandų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis

poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspoziciją pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant Ames testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaisto kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokio poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimus, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofoviras dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Veiklioji medžiaga tenofoviras dizoproksilis ir jo pagrindiniai transformacijos produktai išlieka aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Mikrokristalinė celiuliozė
Laktozė monohidratas
Hidroksipropilceliuliozė, mažai pakeista
Koloidinis bevandenis silicio dioksidas
Magnio stearatas

Plėvelė

Hipromeliozė
Laktozė monohidratas
Titano dioksidas (E 171)
Triacetinas
Indigokarmino aliuminio dažai (E 132)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

2 metai.

Tik buteliukams:

Pirmą kartą atidarius suvaroti per 90 dienų.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų sunkiai atidaromu polipropileno (PP) uždoriu, aliumininiu sandarinimo kamščiu ir silikagelio sausikliu, tiekama tokių dydžių pakuotėmis: 30 plėvele dengtų tablečių ir sudėtinės pakuotės, kuriose yra 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

OPA/Aluminio/PE/Sausiklis/PE- Aluminio lizdinių plokštelių pakuotė, kurioje yra 10 arba 30 plėvele dengtų tablečių.

OPA/Aluminio/PE/Sausiklis/PE- Aluminio perforuota dalomoji lizdinė plokštelė, kurioje yra 30 x 1 plėvele dengtų tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Viatrix Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1129/001
EU/1/16/1129/002
EU/1/16/1129/003
EU/1/16/1129/004
EU/1/16/1129/005

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2016 m. gruodžio 08 d.
Paskutinio perregistravimo data 2021 m. rugpjūčio 26 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Airija

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, H-2900,
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Vokietija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas (RVP)

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO DĖŽUTĖS IR BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės
tenofovium disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

<tik ant dėžutės>

Atidarymo data:

<ant buteliuko etiketės ir dėžutės>

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 90 dienų

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1129/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

[tik ant dėžutės]

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**IŠORINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ (SU MĖLYNUOJU LANGELIU)****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės
tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

Sudėtinė pakuotė: 90 (3 pakuotės po 30) plėvele dengtų tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 90 dienų

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1129/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

VIDINĖ SUDĖTINĖS PAKUOTĖS DĖŽUTĖ IR BUTELIUKO ETIKETĖ (BE MĖLYNOJO LANGELIO)

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės
tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

30 plėvele dengtų tablečių.

<skirta vidinei sudėtinės pakuotės dėžutei ir buteliuko etiketei (be mėlynojo langelio)>
Sudėtinės pakuotės dalis, neparduodama atskirai.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŲS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

<tik ant dėžutės>

Atidarymo data:

<ant buteliuko etiketės ir dėžutės>

Pirmą kartą atidarius, suvartoti per 90 dienų

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IA)

EU/1/16/1129/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU****17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS
--

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**DĖŽUTĖ LIZDINĖMS PLOKŠTELĖMS****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės
tenofovirum disoproxilum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato. Daugiau informacijos rasite pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Plėvele dengta tabletė

10 plėvele dengtų tablečių
30 plėvele dengtų tablečių
30 x 1 plėvele dengtų tablečių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Vartoti per burną.

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/16/1129/003

EU/1/16/1129/004

EU/1/16/1129/005

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

LIZDINĖ PLOKŠTELĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg plėvele dengtos tabletės
tenofovirum disoproxilum

2. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS

Viartis Limited

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras dizoproksilis (*tenofovirum disoproxilum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Tenofovir disoproxil Viatris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Tenofovir disoproxil Viatris
3. Kaip vartoti Tenofovir disoproxil Viatris
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Tenofovir disoproxil Viatris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jei šis vaistas buvo skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį į tai, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (šiuo atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

1. Kas yra Tenofovir disoproxil Viatris ir kam jis vartojamas

Tenofovir disoproxil Viatris sudėtyje yra veiklioji medžiaga – *tenofoviras dizoproksilis*. Ši veiklioji medžiaga yra *antiretrovirusinis* ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, HBV ar šias abi infekcijas. Tenofoviras yra *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermentų (ŽIV– *atvirkštinės transkriptazės*, o HBV– *DNR polimerazės*), kurie yra būtini virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Tenofovir disoproxil Viatris visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletės skirtos ŽIV (žmogaus imunodeficit viruso) infekcijai gydyti. Tabletės tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, jau gydytiems kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletės taip pat skirtos lėtinio hepatito B, HBV infekcijos (hepatito B viruso) gydymui. Tabletės tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams.**

Norint Tenofovir disoproxil Viatris gydyti HBV infekciją, nebūtinai reikia būti užsikrėtusiems ŽIV.

Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Vartojant Tenofovir disoproxil Viatris Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija. Be to, Jūs galite HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstumėte kitų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Tenofovir disoproxil Viatris?

Tenofovir disoproxil Viatris vartoti draudžiama

- **jeigu yra alergija** tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu taip yra, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir nevartokite Tenofovir disoproxil Viatris.**

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Tenofovir disoproxil Viatris nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos, todėl privalote ir toliau naudotis tinkamomis apsaugos priemonėmis, kad to išvengtumėte

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Tenofovir disoproxil Viatris.

- **Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo esant inkstų ligas.** Tenofovir disoproxil Viatris negalima duoti paaugliams, sergantiems inkstų ligomis. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai patikrinti. Gydymo metu Tenofovir disoproxil Viatris gali pakenkti inkstams. Kad galėtų įvertinti inkstų veiklą, gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat gali paskirti atlikti kraujo tyrimus. Jeigu esate suaugęs, gydytojas gali patarti tabletes vartoti rečiau. Nemažinkite paskirtos dozės, nebent taip liepė daryti gydytojas.

Tenofovir disoproxil Viatris paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Tenofovir disoproxil Viatris*). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Jeigu sergate osteoporoze**, esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.

Poveikis kaulams (pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kuris kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų pavojus. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai apsvarstys Jums geriausią gydymą. Jeigu Jūs sirgote kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, gydytojas Jums gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų kepenų funkciją.
- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu sergate pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir turite kitą infekciją, Tenofovir disoproxil Viatris gydymo pradžioje Jums gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad

pagerėjusi Jūsų organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Tenofovir disoproxil Viatris stebėkite, ar neatsirado uždegimo ar infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **Jeigu Jūs esate vyresnis nei 65 metų, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.** Tenofovir disoproxil Viatris nebuvo tirtas su vyresniais nei 65 metų pacientais. Jeigu Jūs esate senyvas žmogus ir Jums paskirta Tenofovir disoproxil Viatris, gydytojas Jus atidžiai stebės.

Vaikams ir paaugliams

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletės **tinka**:

- **ŽIV-1 infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg ir jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **HBV infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg.**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletės **netinka** šioms grupėms:

- **Netinka ŽIV-1 infekuotiems vaikams** iki 12 metų amžiaus.
- **Netinka HBV infekuotiems vaikams** iki 12 metų amžiaus.

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje *Kaip vartoti Tenofovir disoproxil Viatris*.

Kiti vaistai ir Tenofovir disoproxil Viatris

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Jei esate infekuoti ŽIV ir kartu HBV, pradėję vartoti Tenofovir disoproxil Viatris **nenustokite vartoti nei vieno Jūsų gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.**

- **Nevartokite Tenofovir disoproxil Viatris**, jeigu jau vartojate kitų vaistų, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Nevartokite Tenofovir disoproxil Viatris kartu su kitais vaistais, kuriuose yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, galinčių pakenkti inkstams.**

Tai:

- aminoglikozidai, pentamidinas ar vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
- foscarnetas, gancikloviras ar cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti),
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
- adefoviras dipivoksilis (HBV gydyti),
- takrolimuzas (imuninės sistemos supresijai sukelti),
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).
- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Tenofovir disoproxil Viatris kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti

didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktatacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, sudėtyje turinčių tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino deriniais.

- **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui**, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą ar sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Tenofovir disoproxil Viatris vartojimas su maistu ir gėrimais

Tenofovir disoproxil Viatris vartokite su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Stenkitės nepastoti**, kol esate gydoma Tenofovir disoproxil Viatris. Jūs turite naudoti veiksmingą kontracepcijos priemonę apsisaugoti nuo nėštumo.
- **Jei Tenofovir disoproxil Viatris vartojote** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- Jei esate HBV infekuota motina ir Jūsų gimusiam kūdikiui buvo skirtas gydymas, užkertantis kelią hepatito B perdavimui, Jūs galbūt galėsite žindyti savo kūdikį, tačiau iš pradžių paprašykite gydytojo suteikti daugiau informacijos.
- Žindyti **nerekomenduojama** ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, **turite kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Tenofoviras dizoproksilis gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Tenofovir disoproxil Viatris Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu** ir valdyti mechanizmų.

Tenofovir disoproxil Viatris sudėtyje yra laktozės

Kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti Tenofovir disoproxil Viatris. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Tenofovir disoproxil Viatris

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- **Suaugusiesiems:** po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).
- **Paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg:** po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).

Jeigu Jums ypač sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletę. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (pusė stiklinės) vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsdami išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduotą vaisto dozę.** Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.

- **Jeigu Jūs esate suaugęs ir sergate inkstų liga**, gydytojas gali paskirti vartoti Tenofovir disoproxil Viatris rečiau.
- Jei esate infekuoti HBV, Jūsų gydytojas Jums gali pasiūlyti atlikti ŽIV testą ir patikrinti, ar nesate užsikrėtę šiomis abejomis infekcijomis. Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.
- Pacientams, kuriems kyla sunkumų nuryti, galimos kitos šio vaisto formos. Klauskite gydytojo arba vaistininko.

Ką daryti pavartojus per didelę Tenofovir disoproxil Viatris dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Tenofovir disoproxil Viatris tablečių, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Tenofovir disoproxil Viatris

Svarbu nepamiršti nė vienos Tenofovir disoproxil Viatris dozės. Jeigu pamiršote pavartoti Tenofoviro dizoproksilio dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, suvartokite ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai turėjote ją vartoti, praleistosios dozės nebevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu išvėmėte 1 valandos laikotarpyje po Tenofovir disoproxil Viatris išgėrimo, išgerkite kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos Tenofovir disoproxil Viatris tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Tenofovir disoproxil Viatris

Be Jūsų gydytojo žinios gydymo Tenofovir disoproxil Viatris nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Tenofovir disoproxil Viatris gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.

Jeigu sergate hepatitu B arba ir ŽIV, ir hepatitu B kartu (koinfekcija), labai svarbu nenutraukti gydymo Tenofovir disoproxil Viatris nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą tenofoviro dizoproksilio, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų hepatitas.

- Pasitarkite su gydytoju prieš nutraukdami Tenofovir disoproxil Viatris vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jums pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar sergate kita liga.
- Nedelsiant pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į gydytoją prieš vėl pradėdami vartoti Tenofovir disoproxil Viatris tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai

kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- **Laktacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje), tai **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardinti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktacidozės simptomai:
- gilus, dažnas kvėpavimas;
- mieguistumas;
- pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas.

Jeigu manote, kad Jums gali būti **laktacidozė**, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo;
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**;
- **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą;
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukeliantis lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo;
- **kepenų suriebėjimas**.

Jeigu manote, kad Jums pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, pasakykite apie tai gydytojui.

Pats dažniausias šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (pasireiškiantis mažiausiai 10 iš 100 pacientų):

- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, bėrimas, silpnumo jausmas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje.

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 10 iš 100 pacientų):

- galvos skausmas, pilvo skausmas, nuovargis, vidurių pūtimas, dujų kaupimasis žarnyne, kaulų masės sumažėjimas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų sutrikimus.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas.

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą;
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje;

- kasos sutrikimus.

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeliantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo;
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Tenofovir disoproxil Viatris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje. Laikyti gamintojo pakuotėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos ir drėgmės.

Buteliukams: pirmą kartą atidarius buteliuką, suvartoti per 90 dienų.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Tenofovir disoproxil Viatris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tenofoviras dizoproksilis. Kiekvienoje Tenofovir disoproxil Viatris tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (maleato pavidalu).
- Pagalbinės medžiagos yra mikrokristalinė celiuliozė, laktozė monohidratas (žr. 2 skyrių „*Tenofovir disoproxil Viatris sudėtyje yra laktozės*“), hidroksipropilceliuliozė, koloidinis bevandenis silicio dioksidas, magnio stearatas, hipromeliozė, titano dioksidas (E 171), triacetatas, indigokarmino aliuminio dažalas (E 132).

Tenofovir disoproxil Viatris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai mėlynos, apvalios, abipus išgaubtos, vienoje pusėje pažymėtos „TN245“, o kitoje pusėje – „M“.

Šis vaistas yra tiekiamas supakuotas plastikiniuose buteliukuose po 30 plėvele dengtų tablečių su vaikų sunkiai atidaromu uždoriu ir kamščiu ir sudėtinėse pakuotėse po 90 plėvele dengtų tablečių, kurių kiekvienoje yra 3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių. Buteliukuose yra sausiklis. Sausiklio valgyti negalima.

Tabletės taip pat gali būti tiekiamos lizdinėse plokštelėse, supakuotos po 10, 30 arba 30 x 1 (dalomoji lizdinė plokštelė) tablečių.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas

Viartis Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Airija

Gamintojas

McDermott Laboratories Limited T/A Gerard Laboratories T/A Mylan Dublin
Unit 35/36 Baldoyle Industrial Estate,
Grange Road, Dublin 13,
Airija

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, H-2900,
Vengrija

Mylan Germany GmbH
Zweigniederlassung Bad Homburg v. d. Hoehe,
Benzstrasse 1,
Bad Homburg v. d. Hoehe,
Hessen, 61352,
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viartis UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

Viartis
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00
(Belgique/Belgien)

Česká republika

Viartis CZ s.r.o.
Tel: + 420 222 004 400

Magyarország

Viartis Healthcare Kft.
Tel.: + 36 1 465 2100

Danmark

Viartis ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Deutschland

Viartis Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

Mylan BV
Tel: + 31 (0)20 426 3300

Eesti

Viartis OÜ
Tel: + 372 6363 052

Norge

Viartis AS
Tlf: + 47 66 75 33 00

Ελλάδα

Viartis Hellas Ltd
Τηλ: + 30 2100 100 002

Österreich

Viartis Austria GmbH
Tel: + 43 1 86390

España

Viatriis Pharmaceuticals, S.L.
Tel: + 34 900 102 712

France

Viatriis Santé
Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatriis Hrvatska d.o.o
Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatriis Limited
Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.
Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatriis Italia S.r.l.
Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd.
Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatriis SIA
Tel: + 371 676 055 80

Polska

Viatriis Healthcare Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 546 64 00

Portugal

Mylan, Lda.
Tel: + 351 214 127 200

România

BGP Products SRL
Tel: + 40 372 579 000

Slovenija

Viatriis d.o.o.
Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatriis Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatriis Oy
Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatriis AB
Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited
Tel: + 353 18711600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.