

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 245 mg tenofovīra disoproksila (*tenofovirum disoproxilum*) (maleāta veidā).

Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katra tablete satur 155 mg laktozes monohidrāta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši zilas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes, ar $12,20 \pm 0,20$ mm diametru, ar iespaidumu “TN245” vienā pusē un “M” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

HIV-1 infekcija

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas lietošanai kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm ar HIV-1 inficētu pieaugušo ārstēšanai.

Pieaugušajiem tenofovīra disoproksila lietderības pierādījumi HIV-1 infekcijas ārstēšanā pamatojas uz viena pētījuma rezultātiem iepriekš neārstētiem pacientiem, tostarp pacientiem ar augstu vīrusu slodzi ($> 100\,000$ kopijas/ml), un pētījumiem, kuros tenofovīra disoproksils tika lietots papildus stabilai pamatterapijai (galvenokārt trīskāršai terapijai) ar pretretrovīrusu līdzekļiem iepriekš ārstētiem pacientiem, kuriem bija agrīni virusoloģiski neveiksmīga terapija ($< 10\,000$ kopijas/ml, vairumam pacientu bija $< 5\,000$ kopijas/ml).

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas arī ar HIV-1 inficētu pusaudžu vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ārstēšanai, kuri ir rezistenti pret NRTI (nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori) vai pirmās izvēles zāļu lietošana nav pieļaujama toksicitātes dēļ.

Lemjot par tenofovīra disoproksila lietošanu ar pretretrovīrusu zālēm iepriekš ārstētiem ar HIV-1 inficētiem pacientiem, jāņem vērā pacientu individuālās vīrusu rezistences pārbaudes un/vai ārstēšanas anamnēzi.

B hepatīta infekcija

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas hroniska B hepatīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem ir:

- kompensēta aknu slimība un aktīvas vīrusa replikācijas pazīmes, pastāvīgi paaugstināts alanīna aminotransferāzes (AlAT) līmenis serumā un aktīva aknu iekaisuma un/vai fibrozes histoloģiski pierādījumi (skatīt 5.1. apakšpunktu);

- pierādīts pret lamivudīnu rezistents B hepatīta vīruss (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu);
- dekompensēta aknu slimība (skatīt 4.4., 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Tenofovir disoproxil Viartis 245 mg apvalkotās tabletes ir paredzētas hroniska B hepatīta ārstēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuriem ir:

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

4.2. Devas un lietošanas veids

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

Devas

Pieaugušajiem

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

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

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

Terapijas ilgums pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem ar hronisku B hepatītu

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

- HBeAg pozitīviem pacientiem bez cirozes ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz 6-12 mēnešus pēc tam, kad ir apstiprināta HBe serokonversija (HBeAg zudums un HBV DNS zudums ar anti-HBe parādīšanos divos secīgos seruma paraugos ar vismaz 3–6 mēnešu intervālu) vai līdz HBs serokonversijai, vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pēc ārstēšanas pārtraukšanas regulāri jākontrolē ALAT un HBV DNS līmenis, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu.
- HBeAg negatīviem pacientiem bez cirozes ārstēšanu vajadzētu turpināt vismaz līdz HBs serokonversijai vai līdz brīdim, kad novēro efektivitātes zudumu. Terapijas pārtraukšanu var apsvērt arī pēc stabilas viroloģiskas supresijas sasniegšanas (tas ir, vismaz 3 gadus) ar nosacījumu, ka pēc ārstēšanas pārtraukšanas ALAT un HBV DNS līmenis serumā tiek regulāri uzraudzīts, lai atklātu vēlīnu viroloģisku recidīvu. Ja tiek veikta ilgstoša ārstēšana ilgāk kā 2 gadus, ieteicams veikt regulāras pārbaudes, lai apstiprinātu, ka izvēlētās terapijas turpināšana ir piemērota pacientam.

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

HIV-1 infekcijas un hroniska B hepatīta ārstēšanai pieaugušajiem, kuriem nav piemērota cieta zāļu forma, ir jāpiemeklē cita piemērotāka zāļu forma.

Tenofovir disoproksil Viatris ir pieejamas tikai kā 245 mg apvalkotās tabletes. Devas nodrošināšanai var būt jāpiemeklē cita piemērotāka zāļu forma.

Pediatriskā populācija

HIV-1: pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir > 35 kg, ieteicamā tenofovīra disoproksila deva ir 245 g (viena tablete) vienu reizi dienā iekšķīgi ēšanas laikā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Samazinātas tenofovīra disoproksila devas tiek lietotas ar HIV-1 inficētiem pediatrijas pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem. Tenofovir disoproksil Viatris ir pieejamas tikai 245 mg apvalkotu tablešu formā, tādēļ tās nav piemērotas pediatrijas pacientiem vecumā no 2 līdz < 12 gadiem. Var būt jāpiemeklē cita piemērotāka zāļu forma.

Tenofovīra disoproksila drošums un efektivitāte, lietojot ar HIV-1 inficētiem bērniem vecumā līdz 2 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Hronisks B hepatīts: pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kuru ķermeņa masa ir ≥ 35 kg, ieteicamā tenofovīra disoproksila deva ir 245 mg (viena tablete) reizi dienā iekšķīgi ēšanas laikā (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Optimālais ārstēšanas ilgums šobrīd nav zināms.

Tenofovīra disoproksila drošums un efektivitāte, lietojot bērniem ar hronisku B hepatītu vecumā no 2 līdz < 12 gadiem, kuru ķermeņa masa ir < 35 kg, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

HIV-1 infekcijas un hroniska hepatīta B ārstēšanai pusaudžiem vecumā no 12 līdz < 18 gadiem, kam nav piemērota cieto zāļu forma, ir jāpiemeklē cita piemērotāka zāļu forma.

Izlaista deva

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

Ja 1 stundas laikā pēc tenofovīra disoproksila lietošanas pacientam sākas vemšana, jālieto otra tablete. Ja pacientam sākas vemšana vēlāk nekā 1 stundu pēc tenofovīra disoproksila lietošanas, otra deva nav jālieto.

Īpašas pacientu grupas

Gados vecāki cilvēki

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

Nieru darbības traucējumi

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

Pieaugušie

Dati par tenofovīra disoproksila drošumu un efektivitāti pieaugušiem pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss < 50 ml/min) ir ierobežoti, kā arī nav izvērtēti ilgstoši drošuma dati vieglu nieru darbības traucējumu (kreatinīna klīrenss 50-80 ml/min) gadījumā. Tādēļ pieaugušiem pacientiem ar nieru darbības traucējumiem tenofovīra disoproksila drīkst lietot tikai, ja iespējamie ārstēšanas ieguvumi ir lielāki par iespējamiem riskiem. Pieaugušiem pacientiem, kuriem kreatinīna klīrenss ir < 50 ml/min, tostarp pacientiem, kuriem tiek veikta hemodialīze, ieteicams lietot tenofovīra disoproksila 33 mg/g granulas, lai iegūtu samazinātu tenofovīra disoproksila dienas devu.

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

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

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

Tā kā mazākas devas ievadīšana, lietojot 245 mg tabletes, nav iespējama, var izmantot pagarinātus intervālus starp devām, ja tiek lietotas 245 mg apvalkotās tabletes. 245 mg tenofovīra disoproksila reizi 48 stundās var lietot, balstoties uz vienreizējas devas farmakokinētisko datu modelēšanu HIV negatīviem un HBV neinficētiem pacientiem ar dažādu pakāpju nieru darbības traucējumiem, to skaitā nieru slimību beigu stadijā, kuriem nepieciešama hemodialīze, bet tas nav apstiprināts klīniskajos pētījumos. Tādēļ šiem pacientiem stingri jākontrolē klīniskā atbildes reakcija pret ārstēšanu un nieru darbība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

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

Atbilstošu devas pielāgošanu nevar veikt, jo nav alternatīvu tablešu stiprumu, tādēļ lietošana šai pacientu grupai nav ieteicama. Ja nav pieejama alternatīva ārstēšana, var būt nepieciešami garāki devu lietošanas starplaiki:

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

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

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

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

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

Pediatriskie pacienti

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

Aknu darbības traucējumi

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

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

Lietošanas veids

Tenofovir disoproxil Viatris tabletes jālieto vienu reizi dienā, iekšķīgi ēšanas laikā.

Taču izņēmuma gadījumos Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes var lietot izšķīdinot tableti vismaz 100 ml ūdenī, apelsīnu vai vīnogu sulā.

4.3. Kontrindikācijas

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Vispārēji norādījumi

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

Hronisks B hepatīts

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

Vienlaicīga lietošana ar citām zālēm

- Tenofovir disoproxil Viatris nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disoprosilu.
- Tenofovir disoproxil Viatris nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.
- Tenofovīra disoprosila lietošana vienlaikus ar didanozīnu nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Trīskārša terapija ar nukleozīdiem/nukleotīdiem

Ir ziņots par agrīnu biežu viroloģisku neveiksmi un rezistences rašanos HIV pacientiem, lietojot tenofovīra disoprosila kombinācijā ar lamivudīnu un abakavīru, kā arī kombinācijā ar lamivudīnu un didanozīnu reizi dienā.

Iedarbība uz nierēm un kauliem pieaugušo populācijā

Iedarbība uz nierēm

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

Nieru darbības monitorēšana

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

Nieru darbības kontrole

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

Vienlaicīga lietošana un renālās toksicitātes risks

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

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

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

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

Nieru darbības traucējumi

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

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

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

Iedarbība uz kauliem

Kaulu bojājumi, piemēram, osteomalācija, kas var izpausties kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktināties un kas dažkārt var veicināt lūzumus, var būt saistīta ar tenofovīra disopoksila izraisītu proksimālu nieru tubulopātiju (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Randomizētos, kontrolētos, līdz 144 nedēļām ilgos klīniskajos pētījumos ar HIV vai HBV inficētiem pacientiem tenofovīra disopoksila lietošanas laikā tika novērota kaulu minerālvielu blīvuma (KMB) samazināšanās (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu). Šie KMB samazināšanās rādītāji parasti uzlabojās pēc ārstēšanas pārtraukšanas.

Citos pētījumos (prospektīvajos un šķērsgrīzuma) vizīteiktāko KMB samazināšanos novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar tenofovīra disopoksilu kā daļu no papildinātu proteāzes inhibitoru saturošas terapijas shēmas.

Kopumā, ņemot vērā kaulu bojājumus, kas saistīti ar tenofovīra disopoksila lietošanu, un ierobežotu ilgtermiņa datu daudzumu par tenofovīra disopoksila ietekmi uz kaulu veselību un lūzumu risku, pacientiem ar osteoporozi vai kaulu lūzumiem anamnēzē, jāapsver alternatīvas terapijas shēmas.

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

Iedarbība uz nierēm un kauliem pediatriiskā populācijā

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

Iedarbība uz nierēm

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

Nieru darbības monitorēšana

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

Nieru darbības kontrole

Ja fosfātu līmenis serumā ir apstiprināts < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l), pediatriiskiem pacientiem, kas saņem tenofovīra disoprosilu, nieru darbība atkārtoti jāpārbauda pēc vienas nedēļas, tostarp jānosaka glikozes koncentrācija asinīs, kālija koncentrācija asinīs un glikozes koncentrācija urīnā (skatīt 4.8. apakšpunktu proksimāla tubulopātijā). Ja ir aizdomas vai tiek konstatēti nieru bojājumi, nepieciešama nefrologa konsultācija, lai izlemtu par tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanu. Gadījumā, ja notikusi nieru darbības progresīva pasliktināšanās un nav identificēts cits iemesls, jāapsver arī tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas iespēja.

Vienlaicīga lietošana un renālās toksicitātes risks

Attiecas tie paši ieteikumi, kas pieaugušajiem (skatīt iepriekš).

Nieru darbības traucējumi

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

Iedarbība uz kauliem

Tenofovīra disoprosils var izraisīt KMB samazināšanos. Nav skaidra tenofovīra disoprosila radīto KMB izmaiņu ietekme uz ilgstošu kaulu veselību un lūzumu risku nākotnē (skatīt 5.1. apakšpunktu).

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

Aknu slimība

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

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

Hepatīta paasināšanās

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

paasināšanās var būt lielāks aknu dekompensācijas risks, tādēļ terapijas laikā šie pacienti rūpīgi jākontrolē.

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

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

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

Vienlaicīga HIV-1 un B hepatīta infekcija: HIV rezistences attīstības riska dēļ pacientiem, kuri vienlaicīgi ir inficēti ar HIV/HBV, tenofovīra disopoksilu drīkst lietot tikai kā atbilstošu kombinētās pretretrovīrusu terapijas daļu. Pacientiem ar iepriekš pastāvošiem aknu darbības traucējumiem, tostarp hronisku aktīvu hepatītu, kombinētas pretretrovīrusu terapijas (*combination antiretroviral therapy, CART*) laikā biežāk rodas aknu darbības novirzes, un tāpēc šie pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Ja šiem pacientiem ir vērojamas aknu slimības pasliktināšanās pazīmes, jāapsver īslaicīgas vai pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas nepieciešamība. Tomēr jāņem vērā, ka ALAT līmeņa paaugstināšanās tenofovīra terapijas laikā var būt daļa no HBV klīrensa, skatīt iepriekš *Hepatīta paasināšanās*.

Lietošana kopā ar C hepatīta vīrusa noteiktiem pretvīrusu līdzekļiem

Novērots, ka tenofovīra disopoksila vienlaicīga lietošana kopā ar ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru var palielināt tenofovīra koncentrāciju plazmā, īpaši, lietojot kopā ar HIV terapiju, kurā iekļauts tenofovīra disopoksils un farmakokinētiskais pastiprinātājs (ritonavīrs vai kobicistats). Tenofovīra disopoksila drošums ledipasvīra/sofosbuvīra, sofosbuvīra/velpatasvīra vai sofosbuvīra/velpatasvīra/voksilaprevīra un farmakokinētiskā pastiprinātāja fonā nav noteikts. Jāapsver potenciālie riski un ieguvumi, ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi lietojot kopā ar tenofovīra disopoksilu, kas dots vienlaicīgi ar pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru (piem., atazanavīru vai darunavīru), īpaši pacientiem ar paaugstinātu nieru mazspējas risku. Pacientiem, kuri saņem ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru vienlaicīgi ar tenofovīra disopoksilu un pastiprinātu HIV proteāzes inhibitoru, jākontrolē ar tenofovīra disopoksilu saistītas nevēlamas blakusparādības.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

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

Mitohondriju disfunkcija pēc iedarbības *in utero*

Nukleoz(t)īdu analogi var ietekmēt mitohondriju funkciju dažādā pakāpē, bet visizteiktākā ietekme ir vērojama, lietojot stavudīnu, didanozīnu un zidovudīnu. Ir ziņojumi par mitohondriju disfunkciju HIV negatīviem zīdaiņiem, kas *in utero* un/vai postnatāli ir bijuši pakļauti nukleozīdu analogu iedarbībai; tas galvenokārt attiecas uz ārstēšanu ar terapijas shēmām, kas satur zidovudīnu. Galvenās nevēlamās blakusparādības, par kurām ir ziņots, ir hematoloģiski traucējumi (anēmija, neitropēnija) un

metabolisma traucējumi (hiperlaktātēmija, hiperlipāzēmija). Šīs nevēlamās blakusparādības bieži ir bijušas pārejošas. Reti ir ziņots par vēlīniem neiroloģiskiem traucējumiem (hipertonusu, krampjiem, izmainītu uzvedību). Pašlaik nav zināms, vai šādi neiroloģiskie traucējumi ir pārejoši vai paliekoši. Šīs atrades jāizvērtē katram bērnam, kas *in utero* bijis pakļauts nukleoz(t)īdu analoģu iedarbībai un kam novēro smagas un nezināmas etioloģijas klīniskās atrades, īpaši neiroloģiskās atrades. Šīs atrades neietekmē esošās nacionālās rekomendācijas par pretretrovīrusu terapijas lietošanu grūtniecēm, lai novērstu HIV vertikālo transmisiju.

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

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

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

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši CART, lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Gados vecāki cilvēki

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

Tenofovir disoproxil Viatrix 245 mg apvalkotās tabletes satur laktozes monohidrātu. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

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

Vienlaicīga lietošana nav ieteicama

Tenofovīra disopoksilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar citām zālēm, kas satur tenofovīra disopoksilu vai tenofovīra alafenamīdu.

Tenofovīra disopoksilu nedrīkst lietot vienlaicīgi ar adefovīra dipivoksilu.

Didanozīns

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

Zāles, kas tiek izvadītas caur nierēm

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

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

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

Citas mijiedarbības

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

1. tabula. Mijiedarbības starp tenofovīra disoproksilu un citām zālēm

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Zāles pēc terapeitiskajām grupām(devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C _{max} , C _{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksila
Sofosbuvīrs/velpatasvīrs (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravīrs (400 mg b.i.d) + emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Raltegravīrs: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21% Emtricitabīns: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovīrs: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 46% C_{min}: ↑ 70%	Devu pielāgošana nav ieteicama. Palielināta pakļaušana tenofovīra iedarbībai varētu pastiprināt ar tenofovīra disoproksilu saistītas nevēlamas blakusparādības, tostarp nieru darbības traucējumus. Stingri jākontrolē nieru darbība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

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

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

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

Zāles pēc terapeitiskajām grupām(devas mg)	Ietekme uz zāļu līmeni Vidējās AUC, C_{max}, C_{min} izmaiņas procentos	Ieteikumi lietošanai kopā ar 245 mg tenofovīra disoproksila
Sofosbuvīrs (400 mg q.d.) + Efavirens/emtricitabīns/tenofovīra disoproksils (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23% Efavirens: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabīns: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovīrs: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25% C _{min} : ↔	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

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

² Sofosbuvīra galvenais cirkulējošais metabolīts.

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

Pētījumi, kas veikti ar citām zālēm

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

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

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

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

Trīs kontrolētos klīniskos pētījumos kopumā 327 grūtniecēm ar hronisku HBV infekciju tika lietots tenofovīra disoproksils (245 mg) vienu reizi dienā, sākot no 28–32 grūtniecības nedēļām līdz 1–2

mēnešiem pēc dzemdībām; sievietes un viņu zīdaiņus novēroja līdz 12 mēnešiem pēc dzemdībām. Šajos datos netika konstatēti signāli, kas norādītu uz šaubām par drošumu.

Barošana ar krūti

Parasti, ja jaundzimušajam piedzimstot tiek veikta atbilstoša B hepatīta profilakse, māte ar B hepatītu var barot bērnu ar krūti.

Tenofovīrs izdalās cilvēka pienā ļoti mazā daudzumā, un iedarbība uz zīdaiņiem ar mātes piena starpniecību tiek uzskatīta par nenozīmīgu. Lai gan ilgtermiņa dati ir ierobežoti, nav saņemti ziņojumi par nevēlamām blakusparādībām ar krūti barotiem zīdaiņiem, un ar HBV inficētas mātes, kuras lieto tenofovīra disoprosilu, var barot bērnu ar krūti.

Lai izvairītos no HIV pārnesšanas zīdaiņiem, sievietēm ar HIV nav ieteicams barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

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

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

HIV-1 klīniskie pētījumi: nevēlamo blakusparādību vērtējums veikts no HIV-1 klīnisko pētījumu datiem, pamatojoties uz diviem pētījumiem: 653 iepriekš ārstētiem pacientiem, kuri tika ārstēti ar tenofovīra disoprosilu (n = 443) vai placebo (n = 210) 24 nedēļas kombinācijā ar citām pretretrovīrusu zālēm, un arī dubultmaskētā salīdzinošā kontrolētā pētījumā, kurā 600 iepriekš

neārstēti pacienti tika ārstēti ar 245 mg tenofovīra disopoksila (n = 299) vai stavudīnu (n = 301) 144 nedēļas kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenzu.

B hepatīta klīniskie pētījumi: nevēlamo blakusparādību vērtējums veikts no HBV klīnisko pētījumu datiem, pamatojoties, galvenokārt, uz diviem dubultmaskētiem salīdzinošiem kontrolētiem pētījumiem, kuros 641 pieaugušais pacients ar hronisku B hepatītu un kompensētu aknu slimību 48 nedēļas katru dienu tika ārstēti ar 245 mg tenofovīra disopoksila (n = 426) vai 10 mg adefovīra dipivoksila (n = 215). 384 nedēļu nepārtrauktas ārstēšanas laikā novērotās nevēlamās blakusparādības atbilda tenofovīra disopoksila drošuma profilam. Pēc sākotnējās pazemināšanās par aptuveni -4,9 ml/min (izmantojot Cockcroft un Gault formulu) vai par -3,9 ml/min/1,73 m² (izmantojot diētas modifikācijas nieru slimības gadījumā [*modification of diet in renal disease, MDRD*] formulu) pēc pirmajām 4 ārstēšanas nedēļām, pazemināšanās ātrums gadā, salīdzinot ar sākotnējo nieru darbību ar tenofovīra disopoksilu ārstētiem pacientiem, bija -1,41 ml/min gadā (izmantojot Cockcroft un Gault formulu) un -0,74 ml/min/1,73 m² gadā (izmantojot MDRD formulu).

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

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

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

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

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

Tālāk minētas nevēlamās blakusparādības ar varbūtēju (vismaz iespējamu) saistību ar ārstēšanu ir sakārtotas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un to sastopamības biežumam. Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā. Biežums definēts kā ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1\,000$ līdz $< 1/100$) vai reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1\,000$).

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

Sastopamības biežums	Tenofovīra disoprosils
<i>Vielmaiņas un uztures traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	hipofosfatēmija ¹
Retāk:	hipokaliēmija ¹
Reti:	laktātacidoze
<i>Nervu sistēmas traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	reibonis
Bieži:	galvassāpes
<i>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</i>	
Ļoti bieži:	caureja, vemšana, slikta dūša
Bieži:	sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, flatulence
Retāk:	pankreatīts
<i>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</i>	
Bieži:	paaugstināts transamināžu līmenis
Reti:	aknu steatoze, hepatīts
<i>Ādas un zemādas audu bojājumi</i>	
Ļoti bieži:	izsitumi
Reti:	angioedēma
<i>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</i>	
Bieži:	samazināts kaulu minerālvielu blīvums ³
Retāk:	rabdomiolīze ¹ , muskuļu vājums ¹
Reti:	osteomalācija (izpaužas kā kaulu sāpes, reti izraisot lūzumus) ^{1,2} , miopātija ¹
<i>Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi</i>	
Retāk:	paaugstināts kreatinīna līmenis, proksimāla nieru tubulopātija (tostarp Fankoni sindroms)
Reti:	akūta nieru mazspēja, nieru mazspēja, akūta tubulāra nekroze, nefrīts (ieskaitot akūtu intersticiālu nefrītu) ² , nefrogēniskais bezcukura diabēts
<i>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</i>	
Ļoti bieži:	astēnija
Bieži:	nogurums

¹ Šī nevēlamā blakusparādība var būt proksimālas nieru tubulopātijas sekas. Uzska, ka tai nav cēloniskas saistības ar tenofovīra disoprosila lietošanu, ja neatīstās šī slimība.

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

³ Šīs nevēlamās blakusparādības biežums tika noteikts, pamatojoties uz drošuma datiem, kas iegūti dažādos klīniskajos pētījumos ar TDF pacientiem ar HBV infekciju. Skatīt arī 4.4. un 5.1. apakšpunktu.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

HIV-1 un B hepatīts:

Nieru darbības traucējumi

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

Laktātacidoze

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

HIV-1

Vielmaiņas raksturlielumi

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

Imūnsistēmas reaktivācijas sindroms

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

Osteonekroze

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

B hepatīts

Hepatīta paasināšanās ārstēšanas laikā

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

Hepatīta paasināšanās pēc pilnīgas ārstēšanas pārtraukšanas

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

Pediatriskā populācija

HIV-1

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

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

Pētījumā GS-US-104-0352, 8 no 89 pediatriskiem pacientiem (9,0%), kas lietoja tenofovīra disopoksilu (vidējais tenofovīra disopoksila lietošanas ilgums 331 nedēļa), pārtrauca pētāmo zāļu lietošanu nevēlamu nieru blakusparādību dēļ. Pieciem pacientiem (5,6%) laboratorijas testu rezultāti

bija klīniski atbilstoši proksimālai nieru tubulopātijai, un 4 no tiem pārtrauca tenofovīra disoprosila lietošanu. Septiņiem pacientiem aprēķinātais glomerulārās filtrācijas ātrums (GFĀ) rādītājs bija starp 70 un 90 ml/min/1,73 m². No tiem, 3 pacientiem bija klīniski nozīmīga aprēķinātā GFĀ samazināšanās, kas uzlabojās pēc tenofovīra disoprosila terapijas pārtraukšanas.

Hronisks B hepatīts

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

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

Citas īpašas pacientu grupas

Gados vecāki pacienti

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

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

Simptomi

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

Ārstēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

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

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība

Tenofovīra disoproksils ir priekšzāļu tenofovīra disoproksila sāls. Tenofovīra disoproksils uzsūcas un pārvēršas par aktīvo vielu tenofovīru, kas ir nukleozīda monofosfāta (nukleotīda) analogs. Kad būtiski ekspresēti šūnu enzīmi, tenofovīrs tiek pārvērsts par aktīvo metabolītu tenofovīra difosfātu, obligāto ķēdes pārtraucēju. Tenofovīra difosfāta pusperiods aktivētās perifēro asiņu mononukleārās šūnās (PAMŠ) ir 10 stundas un 50 stundas šūnās miera stāvoklī. Tenofovīra difosfāts inhibē HIV-1 reverso transkriptāzi un HBV polimerāzi, konkurējot par tiešo saistīšanos ar dabisko dezoksiribonukleotīda substrātu un pārtraucot DNS ķēdes pagarināšanos pēc iekļaušanās DNS. Tenofovīra difosfāts ir vājš α , β , un γ šūnu polimerāžu inhibitors. Tenofovīrs koncentrācijā līdz 300 $\mu\text{mol/l}$ *in vitro* testos arī neietekmē mitohondriju DNS sintēzi vai pienskābes veidošanos.

Dati, kas attiecas uz HIV

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

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

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

GS-99-907 pētījumā 550 iepriekš ārstēti pieaugušie pacienti tika ārstēti ar placebo vai 245 mg tenofovīra disoproksila 24 nedēļas. Vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 427 šūnas/mm³, vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 3,4 log₁₀ kopijas/ml (78% pacientu vīrusu slodze bija < 5 000 kopijas/ml) un vidējais laiks līdz HIV ārstēšanai bija 5,4 gadi. Sākotnējā no 253 pacientiem iegūto HIV izolātu genotipēšanā atklājās, ka 94% pacientu bija HIV-1 rezistences mutācijas, kas saistītas ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, 58% bija mutācijas, kas saistītas ar proteāzes inhibitoriem, un 48% bija mutācijas, kas saistītas ar nenuklozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem.

24. nedēļā log₁₀ plazmas HIV-1 RNS līmeņa (DAVG₂₄) vidējā no laika atkarīgā pārmaiņa salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni bija -0,03 log₁₀ kopijas/ml un -0,61 log₁₀ kopijas/ml attiecīgi placebo un 245 mg tenofovīra disoproksila lietojušajiem pacientiem ($p < 0,0001$). Statistiski nozīmīgu atšķirību par labu 245 mg tenofovīra disoproksila novēroja vidējā no laika atkarīgā CD4 skaita pārmaiņā salīdzinājumā ar sākotnējo līmeni 24. nedēļā (DAVG₂₄) (+13 šūnas/mm³ 245 mg tenofovīra

disopoksila lietojušiem pacientiem salīdzinājumā ar -11 šūnas/mm³ placebo lietojušiem pacientiem, p vērtība = 0,0008). 48 nedēļu laikā pretvīrusu atbildreakcija pret tenofovīra disopoksilu saglabājās (DAVG₄₈ bija -0,57 log₁₀ kopijas/ml, pacientu daļa, kuriem HIV-1 RNS bija zem 400 vai 50 kopijas/ml, bija attiecīgi 41% un 18%). Astoņiem (2%) ar 245 mg tenofovīra disopoksila ārstētiem pacientiem radās K65R mutācija pirmajās 48 nedēļās.

144 nedēļas ilgā, dubultmaskētā, aktīvi kontrolētā GS-99-903 pētījuma fāzē novērtēja 245 mg tenofovīra disopoksila lietošanas efektivitāti un drošumu salīdzinājumā ar stavudīnu, lietojot kombinācijā ar lamivudīnu un efavirenu ar HIV-1 inficētiem pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš nav saņēmuši pretretrovīrusu terapiju. Vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 279 šūnas/mm³, vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 4,91 log₁₀ kopijas/ml, 19% pacientu bija simptomātiska HIV-1 infekcija un 18% bija AIDS. Pacienti tika iedalīti atkarībā no sākotnējā HIV-1 RNS un CD4 šūnu skaita. 43% pacientu sākotnējā vīrusu slodze bija > 100 000 kopijas/ml un 39% pacientu CD4 šūnu skaits bija < 200 šūnas/ml.

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

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

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

Dati, kas attiecas uz HBV

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Pierādījumi par tenofovīra disopoksila lietderību kompensētas un dekompensētas slimības gadījumā ir balstīti uz viroloģiskām, bioķīmiskām un seroloģiskām atbildes reakcijām pieaugušajiem, kuriem ir

HBeAg pozitīvs un HBeAg negatīvs hronisks B hepatīts. Ārstēto pacientu grupā ietvēra iepriekš neārstētus pacientus, pacientus ar iepriekšēju lamivudīna lietošanas pieredzi, pacientus ar iepriekšēju adefovīra dipivoksila lietošanas pieredzi un pacientus ar sākotnēji konstatētām mutācijām, kas nosaka rezistenci pret lamivudīnu un/vai adefovīra dipivoksilu. Ieguvums ir pierādīts arī, pamatojoties uz histoloģisko atbildes reakciju pacientiem ar kompensētu slimību.

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

Rezultāti, kas tika iegūti 48 nedēļu ilgos randomizētos 3. fāzes dubultmaskētos pētījumos, kuros tenofovīra disoproksila tika salīdzināts ar adefovīra dipivoksilu, ārstējot pieaugušus pacientus ar kompensētu aknu slimību, ir 3. tabulā turpmāk. Pētījumā GS-US-174-0103 tika iesaistīti 266 (randomizēti un ārstēti) pacienti ar pozitīvu HBeAg, turpretim pētījumā GS-US-174-0102 tika iesaistīti 375 (randomizēti un ārstēti) pacienti ar negatīvu HBeAg un pozitīvu HBeAb.

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

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

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

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

	Pētījums 174-0102 (negatīvs HBeAg)		Pētījums 174-0103 (pozitīvs HBeAg)	
Parametrs	245 mg tenofovīra disopoksila n = 250	10 mg adefovīra dipivoksila n = 125	245 mg tenofovīra disopoksila n = 176	10 mg adefovīra dipivoksila n = 90
Seroloģija (%)				
HBeAg izzušana/serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p vērtība pret adefovīra dipivoksilu < 0,05.

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

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

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

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

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

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

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

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

GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103 pētījumos pēc 48 nedēļu ilga dubultmaskēta ārstēšanas kursa (ar 245 mg tenofovīra disopoksilu vai 10 mg adefovīra dipivoksilu) pacienti nomainīja bez ārstēšanas pārtraukuma uz atklātu tenofovīra disopoksila pētījumu. GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103 pētījumā attiecīgi 77% un 61% pacientu turpināja pētījumu līdz 384 nedēļām. 96., 144., 192., 240., 288. un 384. nedēļā vīrusu supresija, bioķīmiskā un seroloģiskā atbildes reakcija tika saglabāta, turpinot ārstēšanu ar tenofovīra disopoksilu (skatīt 4. un 5. tabulu zemāk).

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

Parametrs ^a	Pētījums 174-0102 (negatīvs HBeAg)											
	245 mg tenofovīra disopoksila n = 250						10 mg adefovīra dipivoksila nomaīņa uz 245 mg tenofovīra disopoksila n = 125					
Nedēļa	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 DNS (%)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
< 400 kopijas/ml (< 69 SV/ml)												
AIAT (%)	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Normalizēts ALAT līmenis ^d												
Seroloģija (%)												
HBeAg izzušana/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

^k Viens pacients šajā grupā pirmo reizi kļuva HBsAg negatīvs 240. nedēļas vizītē, un laikā, kad datu ievākšana tika pārtraukta, turpināja dalību pētījumā. Tomēr HBsAg zudums galu galā tika apstiprināts nākamajā vizītē.

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

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

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

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

^p 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 336 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.

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

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

Parametrs ^a	Pētījums 174-0103 (pozitīvs HBeAg)											
	245 mg tenofovīra disopoksila n = 176						10 mg adefovīra dipivoksila nomaīņa uz 245 mg tenofovīra disopoksila n = 90					
Nedēļa	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNS (%)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
< 400 kopijas/ml (< 69 SV/ml)												
AIAT (%)	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Normalizēts ALAT līmenis ^d												
Seroloģija (%)												
HBeAg izzušana/ 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

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

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

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

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

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

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

^g Minētie rādītāji ir kumulatīvās procentuālās vērtības saskaņā ar *Kaplan Meier* analīzi, ieskaitot datus, kas apkopoti pēc emtricitabīna pievienošanas tenofovīra disopoksila atklātajam kursam (KM-ITT).

^h 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 144 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

ⁱ 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 144 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais ārstēšanas kurss.

^j 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 192 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

^k 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 192 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais ārstēšanas kurss.

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

^m 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja 240 nedēļas atklātais ārstēšanas kurss.

ⁿ 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 240 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.

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

^p 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja 336 nedēļas tenofovīra disopoksila atklātais kurss.

331/489 pacientiem, kuri turpināja dalību GS-US-174-0102 un GS-US-174-0103 pētījumā

240. nedēļā, bija pieejami sapāroti sākotnējās un 240. nedēļas aknu biopsijas dati

(skatīt 6. tabulu turpmāk). Deviņdesmit pieciem procentiem (225/237) pacientu bez sākotnējās cirozes un 99% (93/94) pacientu ar sākotnēju cirozi fibrozes stāvoklis vai nu nemainījās, vai arī uzlabojās (*Ishak* fibrozes skala). 26% (24) no 94 pacientiem ar sākotnēju cirozi (*Ishak* fibrozes skala: 5-6) nenovēroja izmaiņas *Ishak* fibrozes skalā, un 72% (68) novēroja cirozes regresiju līdz 240. nedēļai ar punktu skaita samazināšanos *Ishak* fibrozes skalā vismaz par 2 punktiem.

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

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

^a Histoloģijas datu analīze veikta tikai pacientiem, kuriem bija pieejami aknu biopsijas dati (nav pieejami = izslēgts) līdz 240. nedēļai. Atbildes reakcija pēc emtricitabīna pievienošanas ir izslēgta (kopumā 17 personas abos pētījumos).

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

^c 48 nedēļas dubultmaskēts tenofovīra disopoksils, kam sekoja līdz 192 nedēļas ilgs atklātais ārstēšanas kurss.

^d 48 nedēļas dubultmaskēts adefovīra dipivoksils, kam sekoja līdz 192 nedēļas ilgs tenofovīra disopoksila atklātais ārstēšanas kurss.

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

Randomizētā 48 nedēļas ilgā dubultmaskētā, kontrolētā pētījumā ar 245 mg tenofovīra disopoksila pieaugušiem pacientiem, kas vienlaicīgi inficējušies ar HIV-1 un hronisku B hepatītu ar iepriekšēju lamivudīna ārstēšanas pieredzi (pētījums ACTG 5127): sākotnēji vidējais HBV DNS līmenis serumā pacientiem, kas pēc nejaušības principa pievienoti tenofovīra grupai, bija 9,45 log₁₀ kopijas/ml (n = 27). Ārstēšana ar 245 mg tenofovīra disopoksila tika saistīta ar vidējām HBV DNS līmeņa serumā pārmaiņām no sākotnējā stāvokļa par – 5,74 log₁₀ kopijas/ml pacientiem, par kuriem pieejami 48-nedēļu dati (n = 18). Turklāt 61% pacientu 48. nedēļā bija normāls ALAT līmenis.

Pieredze ar pacientiem, kuriem ir stabila vīrusa replikācija (pētījums GS-US-174-0106)

245 mg tenofovīra disopoksila vai 245 mg tenofovīra disopoksila lietošanas vienlaicīgi ar 200 mg emtricitabīna efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā, dubultmaskētā pētījumā (pētījums GS-US-174-0106), pieaugušiem pacientiem ar pozitīvu HBeAg un negatīvu HBeAg, kuriem ir pastāvīga virēmija (HBV DNS ≥ 1 000 kopijas/ml) un kuri saņem 10 mg adefovīra dipivoksila ilgāk nekā 24 nedēļas. Sākotnēji 57% pacienti, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti tenofovīra disopoksila grupā pret 60% pacientiem, kuri pēc nejaušības principa tika iedalīti emtricitabīna plus tenofovīra disopoksila terapijas grupā, bija iepriekš ārstēti ar lamivudīnu. Kopumā 24. nedēļā ar tenofovīra disopoksilu bija 66% (35/53) pacientu ar HBV DNS < 400 kopijas/ml (< 69 SV/ml) pret

69% (36/52) pacientiem, kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu plus tenofovīra disopoksilu ($p = 0,672$). Turklāt 55% (29/53) ar tenofovīra disopoksilu ārstēto pacientu bija nenosakāms HBV DNS (< 169 kopijas/ml [< 29 SV/ml]; Roche Cobas TaqMan HBV testa kvantifikācijas ierobežojums), pret 60% (31/52) pacientu, kuri tika ārstēti ar emtricitabīnu plus tenofovīra disopoksilu ($p = 0,504$). Salīdzinājumus starp terapijas grupām pēc 24. nedēļas ir grūti interpretēt, jo pētniekiem bija iespējams izvēlēties pastiprināt ārstēšanu ar atklātu emtricitabīna plus tenofovīra disopoksila terapijas kursu. Ilgtermiņa pētījumi, lai novērtētu vienlaicīgas terapijas ieguvumus/riskus, izmantojot emtricitabīnu plus tenofovīra disopoksilu ar HBV monoinficētiem pacientiem, šobrīd vēl turpinās.

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

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

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

Kopumā no šī pētījuma atvasinātie dati ir pārāk ierobežoti, lai varētu izdarīt viennozīmīgus secinājumus par emtricitabīna kopā ar tenofovīra disopoksilu un tenofovīra disopoksila salīdzinājumu (skatīt 7. tabulu turpmāk tekstā).

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

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

	Pētījums 174-0108		
Parametrs	245 mg tenofovīra disopoksila (n = 45)	200 mg emtricitabīna/ 245 mg tenofovīra disopoksila (n = 45)	Entekavīrs (0,5 mg vai 1 mg) n = 22
CPT rādītāja samazināšanās par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Vidējās CPT rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību	-0,8	-0,9	-1,3
Vidējās MELD rādītāja izmaiņas salīdzinājumā ar sākotnējo vērtību	-1,8	-2,3	-2,6

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

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

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

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

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

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

Pēc 240 ārstēšanas nedēļām 117 no 141 pacienta (83%), kas tika randomizēti tenofovīra disopoksila grupā, HBV DNS līmenis bija < 400 kopijas/ml un 51 no 79 pacientiem (65%) konstatēja ALAT līmeņa normalizāciju. Pēc 240 ārstēšanas nedēļām ar emtricitabīnu kopā ar tenofovīra disopoksilu 115 no 139 pacientiem (83%) HBV DNS līmenis bija < 400 kopijas/ml un 59 no 83 pacientiem (71%) konstatēja ALAT līmeņa normalizāciju. No pacientiem ar pozitīvu HBeAg, kuri tika randomizēti tenofovīra disopoksila grupā, 16 no 65 pacientiem (25%) novēroja HBeAg izzušanu un 8 no 65 pacientiem (12%) novēroja anti-HBe serokonversiju līdz 240. nedēļai. No pacientiem ar pozitīvu HBeAg, kuri pēc tika randomizēti emtricitabīna kopā ar tenofovīra disopoksila grupā, 13 no 68 pacientiem (19%) novēroja HBeAg izzušanu un 7 no 68 pacientiem (10%) novēroja anti-HBe serokonversiju līdz 240. nedēļai. Diviem pacientiem, kas tika randomizēti tenofovīra disopoksila grupā, līdz 240. nedēļai novēroja HBsAg izzušanu, bet ne serokonversiju uz anti-HBs. Pieciem pacientiem, kas tika randomizēti emtricitabīna kopā ar tenofovīra disopoksila grupā, novēroja HBsAg izzušanu, un 2 no šiem 5 pacientiem novēroja serokonversiju uz anti-HBs.

Klīniskā rezistence

426 pacientiem ar negatīvu HBeAg (GS-US-174-0102, n = 250) un pozitīvu HBeAg (GS-US-174-0103, n = 176), kuri sākotnēji tika randomizēti, lai saņemtu tenofovīra disopoksila dubultaklo terapiju un pēc tam pārgāja uz tenofovīra disopoksila atklāto terapiju, tika izvērtētas HBV polimerāzes genotipa izmaiņas no sākotnējā stāvokļa. 48. (n = 39), 96. (n = 24), 144. (n = 6), 192. (n = 5), 240. (n = 4), 288. (n = 6) un 384. nedēļā (n = 2) genotipa vērtējumi tika veikti visiem

pacientiem ar HBV DNS > 400 kopijas/ml, kuri saņēma tenofovīra disoprosilamonoterapiju. Ar tenofovīra disoprosila rezistenci saistītas mutācijas netika konstatētas.

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

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

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

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

Pētījumā ar pediatriem pacientiem (GS-US-174-0144), kuri saņēma maskētu tenofovīra disoprosilu, 48. nedēļā 9 no 10 pacientiem, kuriem HBV DNS daudzums plazmā bija > 400 kopijas/ml, bija pieejami pāra dati par HBV izolātu genotipu sākotnēji un ārstēšanas laikā. Sapāroti dati par HBV izolātu genotipu sākotnēji un ārstēšanas laikā no pacientiem, kuri pārgāja uz atklātu tenofovīra disoprosilu no maskēta tenofovīra disoprosila (TDF-TDF grupa) vai no placebo (PLB-TDF grupa) pēc vismaz 48 nedēļu maskētas terapijas, bija pieejami par šādu skaitu pacientu, kuriem HBV DNS daudzums plazmā bija > 400 kopijas/ml: 12 no 16 pacientiem 96. nedēļā, 4 no 6 pacientiem 144. nedēļā un 4 no 4 pacientiem 192. nedēļā. Līdz 48., 96., 144. un 192. nedēļai šajos izolātos netika konstatēta aminoskābju aizvietošana, kas būtu saistīta ar rezistenci pret tenofovīra disoprosilu.

Pediatriiskā populācija

HIV-1: GS-US-104-0321 pētījumā 87 ar HIV-1 inficēti iepriekš ārstēti pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem 48 nedēļas ārstēšanā lietoja tenofovīra disoprosilu (n = 45) vai placebo (n = 42) kopā ar optimizētu pamatterapijas shēmu (OPS). Pētījuma ierobežojumu dēļ, tenofovīra disoprosila ieguvums salīdzinājumā ar placebo netika pierādīts, pamatojoties uz plazmas HIV-1 RNS līmeni 24. nedēļā.

Tomēr ieguvums ir sagaidāms pusaudžu populācijā, pamatojoties uz pieaugušo datu ekstrapolāciju un salīdzinošiem farmakokinētikas datiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

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

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

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

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

Hronisks B hepatīts: GS-US-174-0115 pētījumā 106 pacienti vecumā no 12 līdz < 18 gadiem ar negatīvu HBeAg un pozitīvu HBeAg un hronisku HBV infekciju [HBV DNS $\geq 10^5$ kopijas/ml, paaugstināts AlAT līmenis serumā ($\geq 2 \times$ NAR (normas augšējā robeža)) vai anamnēzē paaugstināts AlAT līmenis serumā pēdējo 24 mēnešu laikā] 72 nedēļas ārstēšanā saņēma 245 mg tenofovīra disoprosila (n = 52) vai placebo (n = 54). Pētījumā drīkstēja piedalīties iepriekš ar tenofovīra disoprosilu neārstēti pacienti, bet bija pieļaujama iepriekšēja interferona terapijas shēmu lietošana (> 6 mēnešus pirms skrīninga) vai jebkura cita perorāla anti-HBV nukleozīdu/nukleotīdu terapija, izņemot tenofovīra disoprosila terapiju (> 16 nedēļas pirms skrīninga). 72. nedēļā kopumā 88% (46/52) pacientu tenofovīra disoprosila ārstēšanas grupā un 0% (0/54) pacientu placebo grupā HBV DNS bija < 400 kopijas/ml. Septiņdesmit četriem procentiem (26/35) pacientu tenofovīra disoprosila grupā 72. nedēļā bija normalizējies AlAT līmenis serumā salīdzinājumā ar 31% (13/42)

placebo grupā. Atbildes reakcija pret ārstēšanu ar tenofovīra disoprosilu bija līdzīga ar nukleoz(t)īdu iepriekš neārstētiem pacientiem (n = 20) un ar nukleoz(t)īdu iepriekš ārstētiem pacientiem (n = 32), tai skaitā pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem (n = 6). 72. nedēļā HBV DNS < 400 kopijas/ml konstatēja 95% ar nukleoz(t)īdu iepriekš neārstētiem pacientiem, 84% ar nukleoz(t)īdu iepriekš ārstētiem pacientiem un 83% pret lamivudīnu rezistentiem pacientiem. Trīsdesmit vienam no 32 ar nukleoz(t)īdu iepriekš ārstētiem pacientiem bija iepriekšēja lamivudīna lietošanas pieredze. 72. nedēļā 96% (27/28) imunoloģiski aktīvo pacientu (HBV DNS $\geq 10^5$ kopijas/ml, seruma AlAT > 1,5 x NAR (normas augšējā robeža)) tenofovīra disoprosila ārstēšanas grupā un 0% (0/32) pacientu placebo grupā HBV DNS bija < 400 kopijas/ml. Septiņdesmit pieciem procentiem (21/28) imunoloģiski aktīvo pacientu tenofovīra disoprosila grupā 72. nedēļā bija normalizējies AlAT līmenis serumā salīdzinājumā ar 34% (11/32) placebo grupā.

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

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

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

	Sākumā		72. nedēļā		192. nedēļā	
	Tenofovīra disoprosils	PLB-tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosils	PLB-tenofovīra disoprosils	Tenofovīra disoprosils	PLB-tenofovīra disoprosils
Vidējais (SD) KMB Z-rādītājs ^a mugurkaula jostas daļai	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidējās (SD) izmaiņas KMB Z-rādītājā mugurkaula jostas daļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli ^a	N.p.	N.p.	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Visa ķermeņa vidējais (SD) KMB Z-rādītājs ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Visa ķermeņa vidējās (SD) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo KMB Z-rādītāju ^a	N.p.	N.p.	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Mugurkaula jostas daļas KMB samazināšanās vismaz par 6% ^b	N.p.	N.p.	1,9% (1 pacients)	0%	3,8% (2 pacienti)	3,7% (2 pacienti)
Visa ķermeņa KMB samazināšanās vismaz par 6% ^b	N.p.	N.p.	0%	0%	0%	1,9% (1 pacients)

	Sākumā		72. nedēļā		192. nedēļā	
	Tenofovīra disopoksils	PLB-tenofovīra disopoksils	Tenofovīra disopoksils	PLB-tenofovīra disopoksils	Tenofovīra disopoksils	PLB-tenofovīra disopoksils
Mugurkaula jostas daļas KMB vidējā % palielināšanās	N.p.	N.p.	5,14%	8,08%	10,05%	11,21%
Visa ķermeņa KMB vidējā % palielināšanās	N.p.	N.p.	3,07%	5,39%	6,09%	7,22%

N.p. = Nav piemērojams

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

^b Primārais drošuma mērķa kritērijs līdz 72. nedēļai

Pētījumā GS-US-174-0144 89 HBeAg negatīvi un pozitīvi pacienti vecumā no 2 līdz < 12 gadiem ar hronisku B hepatītu tika ārstēti ar tenofovīra disopoksilu 6,5 mg/kg līdz maksimālajai devai 245 mg (n = 60) vai placebo (n = 29) reizi dienā 48 nedēļas ilgi.

Pacienti nedrīkstēja būt agrāk lietojuši tenofovīra disopoksilu ar HBV DNS >10⁵ kopijas/ml (~ 4,2 log₁₀ SV/mL) un ALAT >1,5 × normas augšējā robeža (NAR) skrīninga vizītē. 48. nedēļā 77% (46/60) pacientiem tenofovīra disopoksila ārstēšanas grupā un 7% (2/29) pacientu placebo grupā HBV DNS bija < 400 kopijas/ml (69 SV/ml). 66% (38/58) pacientu tenofovīra disopoksila grupā 48. nedēļā bija normalizējies ALAT līmenis salīdzinājumā ar 15% (4/27) placebo grupā. 25% (14/56) pacientu tenofovīra disopoksila grupā un 24% (7/29) pacientu placebo grupā 48. nedēļā sasniedza HBeAg serokonversiju.

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

Pēc vismaz 48 nedēļu maskētas randomizētas terapijas katrs pacients varēja pāriet uz atklātu tenofovīra disopoksila terapiju līdz pat 192. nedēļai. Pēc 48. nedēļas tiem, kas saņēma dubultmaskētu tenofovīra disopoksilu, kam sekoja atklāts tenofovīra disopoksils (TDF-TDF grupa), saglabājās virusoloģiskā supresija: 83,3% (50/60) pacientu TDF-TDF grupā HBV DNS daudzums bija < 400 kopijas/ml (69 SV/ml) 192. nedēļā. Pacientu vidū, kas dubultmaskētajā periodā saņēma placebo, pacientu proporcija, kam HBV DNS daudzums bija < 400 kopijas/ml, pēc tam, kad viņi bija saņēmuši terapiju ar atklātu tenofovīra disopoksilu (PLB-TDF grupa), strauji pieauga: 62,1% (18/29) pacientu PLB tenofovīra disopoksila grupā HBV DNS daudzums bija < 400 kopijas/ml 192. nedēļā. Pacientu proporcija ar ALAT normalizēšanos 192. nedēļā TDF-TDF un PLB-TDF grupās bija attiecīgi 79,3% un 59,3% (balstoties uz centrālās laboratorijas kritērijiem). Līdzīgai pacientu proporcijai TDF-TDF un PLB-TDF grupās (attiecīgi 33,9% un 34,5%) līdz 192. nedēļai novēroja HBeAg serokonversiju. Nevienam pacientam nevienā no terapijas grupām 192. nedēļā netika novērota HBsAg serokonversija. Tenofovīra disopoksila ārstēšanas atbildes reakcijas rādītāji 192. nedēļā saglabājās A, B un C genotipiem (80–100%) TDF-TDF grupā. 192. nedēļā joprojām tika novērots zemāks atbildes reakcijas līmenis pacientiem ar D genotipa infekciju (77%), taču tas bija uzlabojums salīdzinājumā ar 48. nedēļas rezultātiem (55%).

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

9. tabula. Kaulu minerālvielu blīvuma novērtējums sākotnēji, 48. nedēļā un 192. nedēļā

	Sākotnēji		48. nedēļa		192. nedēļa	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidējais (SD) KMB Z-rādītājs mugurkaula jostas daļai	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Vidējās (SD) izmaiņas KMB Z-rādītājā mugurkaula jostas daļai, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli	n/a	n/a	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Visa ķermeņa vidējais (SD) KMB Z-rādītājs	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Visa ķermeņa vidējās (SD) izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējo KMB Z-rādītāju ^a	n/a	n/a	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Mugurkaula jostas daļas KMB samazināšanās $\geq 4\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kumulatīvā incidence ^a	n/a	n/a	18,3%	6,9%	18,3%	6,9%
Visa ķermeņa KMB samazināšanās $\geq 4\%$, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, kumulatīvā incidence ^a	n/a	n/a	6,7%	0%	6,7%	0%
Mugurkaula jostas daļas KMB vidējā % palielināšanās	n/a	n/a	3,9%	7,6%	19,2%	26,1%
Visa ķermeņa KMB vidējā % palielināšanās	n/a	n/a	4,6%	8,7%	23,7%	27,7%

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

^a Nevienam citam pacientam nenovēroja KMB samazināšanos $\geq 4\%$ pēc 48. nedēļas

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

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

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

Uzsūkšanās

Pēc perorālās tenofovīra disoproksila lietošanas ar HIV inficētiem pacientiem tenofovīra disoproksils ātri uzsūcas un tiek pārvērsts par tenofovīru. Atkārtotu tenofovīra disoproksila devu lietošanas gadījumā ar HIV inficētiem pacientiem ēšanas laikā vidējie (%VK) tenofovīra C_{max} , AUC un C_{min} raksturlielumi bija attiecīgi 326 (36,6%) ng/ml, 3 324 (41,2%) ng·h/ml un 64,4 (39,4%) ng/ml. Maksimālā tenofovīra koncentrācija serumā vērojama vienu stundu pēc lietošanas tukšā dūšā un divas stundas pēc lietošanas kopā ar uzturu. Tenofovīra perorālā bioloģiskā pieejamība no tenofovīra

disopoksila pacientiem tukšā dūšā bija aptuveni 25%. Tenofovīra disopoksila lietošana kopā ar ļoti treknu maltīti palielināja perorālo bioloģisko pieejamību, tenofovīra AUC palielinoties par aptuveni 40% un C_{max} par aptuveni 14%. Pēc pirmās tenofovīra disopoksila devas lietošanas paēdušiem pacientiem vidējais C_{max} serumā bija no 213 līdz 375 ng/ml. Taču tenofovīra disopoksila lietošana kopā ar vieglu maltīti būtiski neietekmēja tenofovīra farmakokinētiku.

Izkliede

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

Biotransformācija

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

Eliminācija

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

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

Linearitāte/nelinearitāte

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

Vecums

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

Dzimums

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

Etniskā piederība

Farmakokinētika dažādām etniskām grupām nav speciāli pētīta.

Pediatriskā populācija

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

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

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

Nieru darbības traucējumi

Tenofovīra farmakokinētikas parametrus noteica pēc vienreizējas 245 mg tenofovīra disoprosila devas lietošanas ar 40 HIV un HBV neinficētiem pieaugušiem pacientiem, ar dažādas pakāpes nieru darbības traucējumiem, izteikti atbilstoši sākotnējam kreatinīna klīrensam (CL_{kr}) (normāla nieru darbība, ja $CL_{kr} > 80$ ml/min; viegli nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 50 - 79$ ml/min; vidēji smagi nieru darbības traucējumi: $CL_{kr} = 30 - 49$ ml/min un smagi: $CL_{kr} = 10 - 29$ ml/min). Salīdzinājumā ar pacientiem, kuriem bija normāla nieru darbība, vidējā (% CV) tenofovīra iedarbība palielinājās no 2 185 (12%) ng·h/ml pacientiem ar $CL_{kr} > 80$ ml/min līdz attiecīgi 3 064 (30%) ng·h/ml, 6 009 (42%) ng·h/ml un 15 985 (45%) ng·h/ml pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem un smagiem nieru darbības traucējumiem. Ievērojot devu lietošanas ieteikumus pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, palielināts devu lietošanas starplaiks, gaidāms, ka pacientiem ar traucētu nieru darbību būs augstāka maksimālā koncentrācija plazmā un zemāka $C_{\min}$ līmenis nekā pacientiem ar normālu nieru darbību. Šo novērojumu klīniskā nozīme nav zināma.

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

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

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

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

Aknu darbības traucējumi

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

Intracelulārā farmakokinētika

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

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

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

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

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols

Mikrokristāliskā celuloze
Laktozes monohidrāts
Hidroksipropilceluloze, mazaizvietota
Silīcija dioksīds, koloidālais, bezūdens
Magnija stearāts

Apvalks

Hipromeloze
Laktozes monohidrāts
Titāna dioksīds (E 171)
Triacetīns
Indigokarmīna alumīnija laka (E132)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

2 gadi.

Tikai pudelēm:

Pēc pirmās atvēršanas: izlietot 90 dienu laikā

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudele ar bērniem neatveramu polipropilēna (PP) vāciņu, ar vates blīvējumu, alumīnija aizdari un mitruma absorbentu (silikagels), kas pieejamas šāda lieluma iepakojumos: 30 apvalkotās tabletes un vairāku kastīšu iepakojums ar 90 apvalkotām tabletēm (3 kastītes ar 30 apvalkotām tabletēm).

OPA/alumīnijs/PE/absorbents/PE- alumīnijs blistera iepakojumi, kas satur 10 vai 30 apvalkotās tabletes.

OPA/alumīnijs/PE/absorbents/PE- alumīnijs perforēti dozējuma vienību blistera iepakojumi, kas satur 30 x 1 apvalkotās tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

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. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2016. gada 8. decembris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 26. augusts

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

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

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

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

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

Mylan Hungary Kft
Mylan utca 1,
Komarom, 2900,
Ungārija

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELES KASTĪTES UN PUDELES ETIĶETE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes
tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete.

30 apvalkotās tabletes.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

<tikai kastītei>

Atvēršanas datums:

<pudeles etiķetei un kastītei>

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/16/1129/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

[tikai kastītei]

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**VAIRĀKU KASTIŠU ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS (AR BLUE BOX)****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes
tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

Vairāku kastīšu iepakojums: 90 apvalkotās tabletes (3 kastītes ar 30 apvalkotām tabletēm)

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

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

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1129/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA UN UZ TIEŠĀ
IEPAKOJUMA**

**VAIRĀKU KASTIŠU IEKŠĒJAIS IEPAKOJUMS UN PUDELES ETIĶETE (BEZ BLUE
BOX)**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes
tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete

30 apvalkotās tabletes

<vairāku kastīšu iekšējam iepakojumam>

Vairāku kastīšu iepakojuma sastāvdaļa, nedrīkst pārdot atsevišķi.

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

<tikai kastītei>

Atvēršanas datums:

<pudeles etiķetei un kastītei>

Pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/16/1129/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ****17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS****18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**BLISTERU KASTĪTE****1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes
tenofovirum disoproxilum

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

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

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur laktozes monohidrātu. Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Apvalkotā tablete.

10 apvalkotās tabletes
30 apvalkotās tabletes
30 x 1 apvalkotā tablete

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS

Iekšķīgai lietošanai.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/16/1129/003

EU/1/16/1129/004

EU/1/16/1129/005

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

tenofovir disoproxil viartis 245 mg

17. UNIKĀLAIS IDENTIFIKATORS — 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS — DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES

BLISTERIS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes
tenofovirum disoproxilum

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Viatris Limited

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS<, DĀVINĀJUMA UN ZĀĻU KODS>

Lot

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg apvalkotās tabletes tenofovirum disoproxilum

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

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

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

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

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletes ir paredzētas HIV (cilvēka imūndeficīta vīruss) infekcijas ārstēšanai. Tabletes ir piemērotas:

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

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletes tiek lietotas arī hroniska B hepatīta, HBV (B hepatīta vīrusa) infekcijas ārstēšanai. Tabletes ir piemērotas:

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

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

Ar šīm zālēm nevar izārstēt HIV infekciju. Lietojot Tenofovir disoproxil Viatris, Jums vēl aizvien var rasties infekcijas vai citas ar HIV infekciju saistītas slimības. Jūs varat arī nodot HBV vīrusu citiem cilvēkiem, tādēļ ir svarīgi ievērot piesardzību, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

2. Kas Jums jāzina pirms Tenofovir disoproxil Viatris lietošanas

Nelietojiet Tenofovir disoproxil Viatris šādos gadījumos

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

Ja tālāk minētais attiecas uz Jums, **nekavējoties informējiet ārstu un nelietojiet Tenofovir disoproxil Viatris.**

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Tenofovir disoproxil Viatris nemazina risku nodot HBV citiem dzimumkontakta veidā vai inficējoties ar asinīm. Jums jāveic piesardzības pasākumi, lai no tā izvairītos.

Pirms Tenofovir disoproxil Viatris lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- **Ja Jums iepriekš bijusi nieru slimība vai analīzes liecina par nieru darbības problēmām.** Tenofovir disoproxil Viatris nedrīkst lietot pusaudži ar esošiem nieru darbības traucējumiem. Pirms ārstēšanas sākšanas ārsts var likt veikt asins analīzes, lai novērtētu Jūsu nieru darbību. Ārstēšanas laikā Tenofovir disoproxil Viatris var ietekmēt nieru darbību. Jūsu ārsts var likt veikt asins analīzes ārstēšanas laikā, lai kontrolētu nieru darbību. Ja esat pieaugušais, Jūsu ārsts var ieteikt lietot tabletes retāk. Nesamaziniet izrakstīto devu, ja vien ārsts nav tā noteicis.

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

- **Ja Jūs slimojat ar osteoporozi,** Jūsu anamnēzē ir kaulu lūzumi vai Jums ir kaulu problēmas.

Kaulu problēmas (izpaužas kā kaulu sāpes, kas var būt ilgstošas vai pasliktnāties un dažkārt izraisa lūzumus) ir arī iespējamās nieru kanāliņu šūnu bojājumu rezultātā (skatīt 4. punktu „Iespējamās blakusparādības”). Pastāstiet ārstam, ja Jums ir kaulu sāpes vai lūzumi.

Tenofovīra disoproksils var izraisīt arī kaulu masas samazināšanos. Visizteiktākā kaulu samazināšanās tika novērota klīniskajos pētījumos, kad pacienti tika ārstēti ar tenofovīra disoproksilu kombinācijā ar pastiprinātu proteāzes inhibitoru.

Kopumā, tenofovīra disoproksila ilgtermiņa ietekme uz kaulu veselību un turpmāko lūzumu risku pieaugušajiem un pediatriskiem pacientiem nav skaidra.

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

- **Lūzdu konsultējieties ar ārstu, ja Jums jau ir bijusi aknu slimība, tostarp hepatīts.** Pacientiem ar aknu slimību, tostarp hronisku B vai C hepatītu, kuri tiek ārstēti ar pretretrovīrusu zālēm, ir palielināts smagu un iespējams nāvējošu aknu darbības komplikāciju rašanās risks. Ja Jums ir B hepatīta infekcija, ārsts uzmanīgi apsvērs Jums piemērotāko ārstēšanu. Ja Jums anamnēzē ir aknu slimība vai hroniska B hepatīta infekcija, ārsts var Jums veikt asins analīzes, lai kontrolētu Jūsu aknu darbību.
- **Pievērsiet uzmanību infekcijām.** Ja Jums ir progresējoša HIV infekcija (AIDS) un infekcijas slimība, sākot ārstēšanu ar Tenofovir disoproxil Viatris, Jums var rasties infekcijas un

iekaisuma simptomi vai esošas infekcijas slimības simptomu pastiprināšanās. Šie simptomi var liecināt, ka Jūsu organisma uzlabotā imūnsistēma cīnās ar infekciju. Pievērsiet uzmanību iekaisuma vai infekcijas pazīmēm drīz pēc Tenofovir disoproxil Viatris lietošanas sākšanas. Ja Jūs pamanāt iekaisuma vai infekcijas pazīmes, **nekavējoties informējiet ārstu.**

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

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

Bērni un pusaudži

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletes ir **piemērotas**:

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

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg tabletes **nav** piemērotas šādām pacientu grupām:

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

Devas skatīt 3. Punktā „*Kā lietot Tenofovir disoproxil Viatris*”.

Citas zāles un Tenofovir disoproxil Viatris

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

Nepārtrauciet pret-HIV zāļu lietošanu, ko Jums izrakstījis ārsts, sākot lietot Tenofovir disoproxil Viatris gadījumā, ja Jums vienlaicīgi ir HIV un HBV.

- **Nelietojiet Tenofovir disoproxil Viatris**, ja Jūs jau lietojat citas zāles, kas satur tenofovīra disoproksilu vai tenofovīra alafenamīdu. Nelietojiet Tenofovir disoproxil Viatris kopā ar zālēm, kas satur adefovīra dipivoksilu (zāles, ko lieto hroniska B hepatīta ārstēšanai).
- **Ir ļoti svarīgi informēt ārstu, ja Jūs lietojat citas zāles, kas var bojāt nieres.**

Tās ir:

- Aminoglikozīdi, pentamidīns vai vankomicīns (bakteriālas infekcijas ārstēšanai);
- amfotericīns B (sēnīšinfekcijas ārstēšanai);
- foscarnets, ganciklovīrs vai cidofovīrs (vīrusinfekcijas ārstēšanai);
- interleikīns-2 (vēža ārstēšanai);
- adefovīra dipivoksils (HBV ārstēšanai);
- takrolīms (imūnsistēmas supresijai);
- nesteroidie pretiekaisuma līdzekļi (NPL, lai atvieglotu kaulu vai muskuļu sāpes).
- **Citas didanozīnu saturošas zāles (HIV infekcijas ārstēšanai):** lietojot Tenofovir disoproxil Viatris kopā ar citām pretvīrusu zālēm, kas satur didanozīnu, var paaugstināties didanozīna

līmenis asinīs, un iespējama CD4 šūnu skaita samazināšanās. Reti ziņots par aizkuņģa dziedzera iekaisumu un laktātacidozi (palielināts pienskābes daudzums asinīs), kas dažkārt izraisīja nāvi, kad vienlaicīgi tika lietotas tenofovīra disoproksilu un didanozīnu saturošas zāles. Ārsts uzmanīgi apsvērs, vai ārstēt Jūs ar tenofovīra un didanozīna kombināciju.

- **Svarīgi arī pastāstīt ārstam**, ja lietojat ledipasvīru/sofosbuvīru, sofosbuvīru/velpatasvīru vai sofosbuvīru/velpatasvīru/voksilaprevīru, ārstējot C hepatīta infekciju.

Tenofovīr disoproxil Viatris kopā ar uzturu un dzērienu

Lietojiet Tenofovīr disoproxil Viatris kopā ar uzturu (piemēram, ar ēdienreizi vai uzkodām).

Grūtniecība un barošana ar krūti

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

- Tenofovīr disoproxil Viatris terapijas laikā **izvairieties no grūtniecības iestāšanās**. Jums jālieto efektīva kontracepcijas metode, lai izvairītos no grūtniecības.
- **Ja Jūs esat lietojusi Tenofovīr disoproxil Viatris** grūtniecības laikā, Jūsu ārsts var noteikt regulāri veikt asins analīzes un citas diagnostiskās pārbaudes, lai novērotu bērna attīstību. Bērniem, kuru mātes grūtniecības laikā lietojušas NRTI, ieguvums no aizsardzības pret HIV attaisno blakusparādību risku.
- Ja Jūs esat māte, kurai ir HBV un Jūsu mazulis ir saņēmis ārstēšanu, lai novērstu B hepatīta pārņemšanu dzimšanas brīdī, iespējams, ka Jūs varēsiet barot savu zīdaiņi ar krūti, taču vispirms sazinieties ar ārstu, lai iegūtu sīkāku informāciju.
- Sievietēm ar HIV **nav ieteicams** barot bērnu ar krūti, jo bērnam ar mātes pienu var tikt nodota HIV infekcija. Ja barojat bērnu ar krūti vai domājat par barošanu ar krūti, tas **pēc iespējas ātrāk** ir jāapspriež ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Tenofovīra disoproksils var izraisīt reiboni. Ja Jums Tenofovīr disoproxil Viatris lietošanas laikā rodas reibonis, **nevadiet transportlīdzekli vai nebrauciet ar divriteni** un nelietojiet ierīces un mehānismus.

Tenofovīr disoproxil Viatris satur laktozi

Pirms lietojat Tenofovīr disoproxil Viatris, pastāstiet par to savam ārstam. Ja ārsts ir teicis, ka Jums ir kāda cukura nepanesība, pirms lietojat šīs zāles, konsultējieties ar ārstu.

3. Kā lietot Tenofovīr disoproxil Viatris

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

Ieteicamā deva ir:

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

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

- **Vienmēr lietojiet ārsta ieteikto devu.** Tas nepieciešams, lai nodrošinātu zāļu pilnīgu efektivitāti un mazinātu rezistences veidošanos pret ārstēšanu. Nemainiet devu, ja to darīt nav ieteicis ārsts.
- **Ja Jūs esat pieaugušais un Jums ir nieru darbības traucējumi,** ārsts Jums var ieteikt lietot Tenofovir disoproxil Viatris retāk.
- Ja Jums ir HBV, ārsts var Jums ieteikt veikt HIV testu, lai noskaidrotu, vai Jums nav HBV un HIV. Skatīt norādījumus par citu pretretrovīrusu zāļu lietošanu to lietošanas instrukcijās.
- Pacientiem, kuriem ir apgrūtināta rīšana, citas šo zāļu formas var būt piemērotākas; jautājiet savam ārstam vai farmaceitam.

Ja esat lietojis Tenofovir disoproxil Viatris vairāk nekā noteikts

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

Ja esat aizmirsis lietot Tenofovir disoproxil Viatris

Ir svarīgi, lai Jūs neizlaistu nevienu Tenofovir disoproxil Viatris devu. Ja esat izlaidis devu, noskaidrojiet, cik ilgs laiks ir pagājis no brīža, kad tā bija jālieto.

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

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

Ja pārtraucat lietot Tenofovir disoproxil Viatris

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

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

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

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

Iespējamās nopietnās blakusparādības: nekavējoties izstāstiet ārstam

- **Laktātacidoze** (palielināts pienskābes daudzums asinīs) ir **reta** (var rasties līdz 1 no 1 000 pacientiem), bet nopietna, blakusparādība, kas var beigties nāvējoši. Šādas blakusparādības var liecināt par laktātacidozi:
- dziļa, ātra elpošana;
- miegainība;
- slikta dūša, vemšana un sāpes vēderā.

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

Citas iespējamās nopietnas blakusparādības

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

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

Turpmāk minētās blakusparādības ir **reti** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 1 000 pacientiem):

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

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

Visbiežāk sastopamās blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir **ļoti bieži** sastopamas (tās var rasties vismaz 10 no katriem 100 pacientiem):

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

Analīzēs var konstatēt arī:

- fosfātu līmeņa pazemināšanos asinīs.

Citas iespējamās blakusparādības

Turpmāk minētās blakusparādības ir **bieži** sastopamas (tās var rasties līdz 10 no katriem 100 pacientiem):

- galvassāpes, sāpes vēderā, nogurums, uzpūšanās sajūta, vēdera pūšanās, kaulu masas samazināšanās.

Analīzēs var konstatēt arī:

- aknu darbības problēmas.

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

- muskuļu sabrukums, muskuļu sāpes vai vājums.

Analīzēs var konstatēt arī:

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

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

Turpmāk minētās blakusparādības ir **reti** sastopamas (tās var rasties līdz 1 no katriem 1 000 pacientiem):

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Tenofovir disoproxil Viatris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Uzglabāt temperatūrā līdz 25 °C. Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas un mitruma. Pudelēm: pēc pirmās atvēršanas izlietot 90 dienu laikā.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt farmaceutam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtnējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Tenofovir disoproxil Viatris satur

- Aktīvā viela ir tenofovīra disoproksils. Katra Tenofovir disoproxil Viatris tablete satur 245 mg tenofovīra disoproksila (maleāta veidā).
- Citas sastāvdaļas ir mikrokristāliskā celuloze, laktozes monohidrāts (skatīt 2. punktu, *Tenofovir disoproxil Viatris satur laktozi*), hidroksipropilceluloze, koloidālais bezūdens silīcija dioksīds, magnija stearāts, hipromeloze, titāna dioksīds (E171), triacetīns, indigokarmīna alumīnija laka (E132).

Tenofovir disoproxil Viatris ārējais izskats un iepakojums

Tenofovir disoproxil Viatris 245 mg ir gaiši zilas, apaļas, abpusēji izliektas, apvalkotas tabletes, ar iespaidumu “TN245” vienā pusē un “M” otrā pusē.

Šīs zāles ir pieejamas plastmasas pudelēs ar bērniem neatveramu vāciņu un vates blīvējumu, un tās satur 30 tabletes un vairāku kastīšu iepakojumā 90 apvalkotās tabletes 3 pudelēs, kur katrā pudelē ir 30 apvalkotās tabletes. Pudele satur arī mitruma absorbentu. Nenorīt mitruma absorbentu.

Tabletes ir pieejamas arī blisteriepakojumā, kas satur 10, 30 vai 30 x 1 (atsevišķa deva) tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

Viatris Limited
Damastown Industrial Park,
Mulhuddart, Dublin 15,
DUBLIN
Īrija

Ražotājs

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

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

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

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

België/Belgique/Belgien

Viatris
Tél/Tel: + 32 (0)2 658 61 00

Lietuva

Viatris UAB
Tel: + 370 5 205 1288

България

Майлан ЕООД
Тел.: + 359 2 44 55 400

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Viatris ApS
Tlf: + 45 28 11 69 32

Malta

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

Deutschland

Viatris Healthcare GmbH
Tel: + 49 800 0700 800

Nederland

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

Eesti

Viatis OÜ

Tel: + 372 6363 052

Ελλάδα

Viatis Hellas ltd

Τηλ: + 30 2100 100 002

España

Viatis Pharmaceuticals, S.L.

Tel: + 34 900 102 712

France

Viatis Santé

Tél: + 33 4 37 25 75 00

Hrvatska

Viatis Hrvatska d.o.o

Tel: + 385 1 23 50 599

Ireland

Viatis Limited

Tel: + 353 1 8711600

Ísland

Icepharma hf.

Sími: + 354 540 8000

Italia

Viatis Italia S.r.l.

Tel: + 39 02 612 46921

Κύπρος

GPA Pharmaceuticals Ltd.

Τηλ: + 357 22863100

Latvija

Viatis SIA

Tel: + 371 676 055 80

Norge

Viatis AS

Tlf: + 47 66 75 33 00

Österreich

Viatis Austria GmbH

Tel: + 43 1 86390

Polska

Viatis 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

Viatis d.o.o.

Tel: + 386 1 23 63 180

Slovenská republika

Viatis Slovakia s.r.o.

Tel: + 421 2 32 199 100

Suomi/Finland

Viatis Oy

Puh/Tel: + 358 20 720 9555

Sverige

Viatis AB

Tel: + 46 (0)8 630 19 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Mylan IRE Healthcare Limited

Tel: + 353 18711600

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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