

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Tenofovir disoproxil STADA 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Jokainen kalvopäällysteinen tabletti sisältää 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (sukkinaattina).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan

Yksi tabletti sisältää 105 mg laktoosia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1

### 3. LÄÄKEMUOTO

Kalvopäällysteinen tabletti

Vaaleansinisiä, mantelinmuotoisia kalvopäällysteisiä tabletteja, kooltaan noin 17,0 mm x 10,5 mm.

### 4. KLIINiset TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

##### *HIV-1-infektio*

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu kombinaatiohoitoon muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneille aikuisille.

Tenofoviirin aikuisilla todennettu hyöty HIV-1-infektiossa perustuu aiemmin hoitamattomilla potilailla tehdyn tutkimuksen tuloksiin, mukaan lukien potilaita, joilla oli korkea viruskuormitus (> 100 000 kopiota/ml) ja tutkimuksiin, joissa tenofoviiri lisättiin vakaaseen ylläpitohoitoon (pääasiassa kolmoishoito) potilailla, jotka aiemmin olivat saaneet antiretroviraalista hoitoa ja joilla oli varhaisessa vaiheessa todettu virologinen epäonnistuminen (< 10 000 kopiota/ml, suurimmalla osalla potilaista ollessa < 5 000 kopiota/ml).

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu myös HIV-1-tartunnan saaneiden 12- < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, kun potilailla on NRTI-resistenssi tai toksisuuksia, joiden vuoksi ensilinjan lääkevalmisteita ei voi käyttää.

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

##### *Hepatiitti B -infektio*

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien aikuisten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttöä aktiivisesta virusreplikaatiosta, jatkuvasti koholla olevat seerumin alaniiniaminotransferaasitasot (ALAT) ja histologista näyttöä aktiivisesta tulehduksesta ja/tai fibroosista (ks. kohta 5.1).
- näyttöä lamivudiiniresistentistä hepatiitti B -viruksesta (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).
- dekompensoitu maksasairaus (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu sellaisten kroonista hepatiitti B -infektiota sairastavien 12- < 18-vuotiaiden nuorten hoitoon, joilla on:

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts. aktiivisesta virusreplikaatiosta, jatkuvasti koholla olevat seerumin ALAT-tasot ja aktiivisen tulehduksen ja/tai fibroosin osoittava histologinen näyttö (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

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

### Annostus

#### *Aikuiset*

Suosittu Tenofovir disoproxil Stada -annos HIV:n hoitoon tai kroonisen hepatiitti B -infektion hoitoon on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

#### *Krooninen hepatiitti B*

Hoidon ihanteellista kestoja ei tunneta. Hoidon lopettamista voidaan harkita seuraavissa tapauksissa:

- HBeAg-positiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään 6-12 kuukautta HBe-serokonversion (HBeAg:n häviäminen ja HBV DNA:n häviäminen anti-HBe:n havaitsemisen yhteydessä) vahvistuksen jälkeen tai HBs-serokonversioon tai tehon katoamiseen saakka (ks. kohta 4.4). Seerumin ALAT- ja HBV DNA-tasojen seuranta on säännöllisesti hoidon lopettamisen jälkeen myöhäisen virologisen relapsin havaitsemiseksi.
- HBeAg-negatiivisilla potilailla, joilla ei ole kirroosia, hoitoa tulee antaa vähintään HBs-serokonversioon saakka tai kunnes saadaan näyttöä tehon katoamisesta. Hoidon jatkuessa yli 2 vuotta suositellaan säännöllistä uudelleen arviointia, jotta vahvistetaan valitun hoidon jatkamisen edelleen sopivan potilaalle.

#### *Pediatriset potilaat*

*HIV-1:* 12- < 18-vuotiaille nuorille, jotka painavat  $\geq 35$  kg, suositeltu tenofoviiri-annos on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Tenofoviiridisoproksiiliä käytetään pienennettyinä annoksina HIV-1-tartunnan saaneiden 2- < 12-vuotiaiden pediatristen potilaiden hoitoon. Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta on saatavilla vain 245 mg:n kalvopäällysteisinä tabletteina, joten se ei sovi käytettäväksi 2- < 12-vuotiaille pediatrisille potilaille. Muiden sopivien lääkevalmisteiden saatavuus voidaan tarkastaa.

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

*Krooninen hepatiitti B:* 12- < 18-vuotiailla nuorilla, jotka painavat  $\geq 35$  kg, suositeltu Tenofovir disoproxil Stada -annos on 245 mg (yksi tabletti) kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa (ks. kohdat 4.8 ja 5.1). Hoidon ihanteellista kestoja ei toistaiseksi tunneta.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ja tehoa < 35 kg painavien tai 2- < 12-vuotiaiden lasten kroonisen hepatiitti B -infektion hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

#### *Unohtunut annos*

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

Jos potilas oksentaa 1 tunnin kuluessa Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli 1 tunnin kuluttua Tenofovir disoproxil Stada -valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

### Erityisryhmät

#### Iäkkäät

Tietoja, joiden perusteella voitaisiin tehdä annostussuositus yli 65-vuotiaille potilaille, ei ole saatavissa (ks. kohta 4.4).

#### Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviiri poistuu elimistöstä munuaisten kautta ja tenofoviirialtistus suurenee heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivillä potilailla.

#### Aikuiset

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 50 ml/min), on rajallista tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Annosvälin muuttamista suositellaan aikuispotilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min.

#### Lievästi heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 50-80 ml/min)

Rajallinen tieto kliinisistä tutkimuksista tukee 245 mg tenofoviiridisoproksiilin päivittäisen kerta-annoksen käyttöä potilaille, joilla on lievästi heikentynyt munuaisten toiminta.

#### Kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma 30-49 ml/min)

Jos pienemmän annoksen antaminen ei ole mahdollista, voidaan käyttää 245 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä. 245 mg tenofoviiridisoproksiilin annostelua 48 tunnin välein voidaan käyttää perustuen kerta-annoksen farmakokineettisten tietojen mallitukseen HIV-negatiivisilla henkilöillä ja henkilöillä, joilla ei ole HBV-infektiota, mutta joilla on eriasteisesti heikentynyt munuaisten toiminta, mukaan lukien henkilöt, joilla on vaativa loppuvaiheen munuaistauti ja jotka saavat hemodialyysihoitoa. Tätä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

#### Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) ja hemodialyysipotilaat

Jos pienemmän annoksen antaminen ei ole mahdollista ja jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, voidaan käyttää 245 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyillä annosväleillä seuraavasti:

Vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta: 245 mg tenofoviiridisoproksiilia voidaan antaa 72-96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa).

Hemodialyysipotilaat: 245 mg tenofoviiridisoproksiilia voidaan antaa 7 päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen\*.

Näitä annosvälin muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siihen, että pidennetty annosväli tenofoviiri 245 mg kalvopäällysteisiä tabletteja käytettäessä ei ole ihanteellinen ja saattaa johtaa toksisuuden lisääntymiseen ja mahdollisesti riittämättömään vasteeseen. Siitä syystä kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

\*Normaalisti annostus kerran viikossa jos noin 4 tunnin kestoisia hemodialyysihoidoja on kolme viikossa, muutoin yhteensä 12 tunnin dialyysihoidon jälkeen.

Annossuositusta ei voida antaa potilaille, jotka eivät saa hemodialyysihoidoa ja joiden kreatiniinipuhdistuma on < 10 ml/min.

#### Pediatriset potilaat

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

#### *Heikentynyt maksan toiminta*

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

Jos tenofoviirin käyttö lopetetaan potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B -infektio samanaikaisen HIV-infektion kanssa tai ilman sitä, näitä potilaita tulee seurata tarkoin hepatiitin pahenemisen varalta (ks. kohta 4.4).

#### Antotapa

Tenofovir disoproxil Stada -tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Jos potilaan on vaikea niellä kalvopäällysteisiä tabletteja, Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit voidaan poikkeustapauksissa murskata ja sekoittaa vähintään 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua, joka juodaan välittömästi.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

#### Yleistä tietoa

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

#### *HIV-1*

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

#### *Krooninen hepatiitti B*

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

#### Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

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

#### Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

#### Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

##### *Vaikutukset munuaisiin*

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

##### *Munuaisten seuranta*

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma lasketaan ennen tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja seerumin fosfaattia) myös seurataan 2-4 viikon ja 3 kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen 3-6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijää. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, munuaisten toiminnan tiheämpi seuranta on tarpeen.

##### *Munuaisoireiden hoitaminen*

Jos seerumin fosfaatti on < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) tai kreatiniinipuhdistuma on laskenut < 50 ml/min kenellä tahansa tenofoviiridisoproksiilia saavalla aikuispotilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa keskeyttämistä tulee myös harkita aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on laskenut < 50 ml/min tai joiden seerumin fosfaatti on laskenut < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

##### *Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara*

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

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

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

Tenofoviiridisoproksiilia ei ole tutkittu kliinisesti potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, jotka erittyvät saman munuaisreitit, mukaan lukien kuljettajaproteiinit *human organic anion transporter* (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4, kautta (esim. sidofoviiri, tunnettu nefrotoksinen lääkevalmiste). Nämä munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa

munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetiikka saattaa taten muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei välttämätöntä, näiden samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

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

#### *Aikuispotilaat, joiden kreatiniinipuhdistuma on < 50 ml/min, mukaan lukien hemodialyysipotilaat*

Tenofoviirisoprosiiliin turvallisuudesta ja tehosta potilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, on rajallisesti tietoa. Sen vuoksi tenofoviirisoprosiilia tulee käyttää vain, jos mahdollisen hyödyn hoidosta katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Tenofoviirisoprosiiliin käyttöä ei suositella potilailla, joilla on vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) eikä hemodialyysia tarvitsevilla potilailla. Jos vaihtoehtoista hoitoa ei ole käytettävissä, annosväliä tulee muuttaa ja munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

#### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

144 viikon kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa, jossa verrattiin lamivudiiniin ja efavirensiin yhdistettyä tenofoviirisoprosiilia ja stavudiinia aikuispotilailla, joilla on HIV-infektio ja jotka eivät aiemmin olleet saaneet antiretroviraalisia lääkkeitä, todettiin lonkassa ja selkärangassa pientä luuheyden (*bone mineral density*, BMD) alenemista kummassakin hoitoryhmässä. Selkärangan BMD:n aleneminen ja muutokset luun biomerkkiaineissa lähtötasoon verrattuna olivat merkittävästi suuremmat tenofoviirisoprosiiliryhmässä 144. viikolla. Lonkan BMD:n aleneminen oli myös merkittävästi suurempi tässä ryhmässä 96. viikkoon mennessä. Murtumariski ei kuitenkaan lisääntynyt eikä kliinisesti merkittäviä luustomuutoksia todettu 144 viikon aikana.

Muissa tutkimuksissa (prospektiivisissa ja poikkileikkaustutkimuksissa) BMD:n alenemista oli nähtävissä selkeimmin potilailla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia osana tehostettua proteaasin estäjää sisältävää hoitoa. Osteoporoosia sairastavien potilaiden kohdalla, joilla on korkea murtumariski, on harkittava vaihtoehtoisia hoitoja.

Luustomuutokset (myötävaikuttavat harvoin murtumiin) liittyvät mahdollisesti proksimaaliseen tubulopatiaan (ks. kohta 4.8).

Luustomuutoksia epäiltäessä tai havaittaessa on syytä pyytää asiantuntijalausunto.

#### Munuais- ja luuvaikutukset pediatrisilla potilailla

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

#### *Vaikutukset munuaisiin*

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

#### *Munuaisten seuranta*

Munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ja seerumin fosfaatti) on arvioitava ennen hoidon aloittamista ja niiden arvoja on seurattava hoidon aikana kuten aikuisilla (ks. yllä).

### *Munuaissairauksien hoitaminen*

Jos seerumin fosfaatti on vahvistetusti < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) kenellä tahansa tenofoviiridisoprosiilia saavalla pediatriisella potilaalla, munuaisten toiminta on tutkittava uudelleen viikon kuluessa, mukaan lukien veren glukoosi-, veren kalium- ja virtsan glukoosipitoisuuksien mittaaminen (ks. kohta 4.8 proksimaalinen tubulopatia). Jos munuaisten poikkeavaa toimintaa epäillään tai havaitaan, on konsultoitava nefrologia ja harkittava tenofoviiridisoprosiilihoidon keskeyttämistä.

Tenofoviiridisoprosiilihoidon keskeyttämistä tulee myös harkita munuaisten toiminnan heikkenemisen jatkuessa, jos sille ei ole tunnistettu muuta syytä.

### *Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara*

Aikuisille annetut suositukset ovat voimassa (ks. yllä).

### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

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

### *Luustoon liittyvät vaikutukset*

Tenofoviiri voi aiheuttaa BMD:n alenemista. Näiden tenofoviiridisoprosiiliin liittyvien BMD:n muutosten vaikutuksia luiden pitkäaikaiseen terveyteen ja tulevaan murtumariskiin ei toistaiseksi tiedetä (ks. kohta 5.1).

Jos pediatriisilla potilailla havaitaan tai epäillään luostumuutoksia, on konsultoitava endokrinologia ja/tai nefrologia.

### Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajallisia.

Tenofoviiridisoprosiilin turvallisuudesta ja tehosta on rajallisesti tietoa HBV-infektiopotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child-Pugh-Turcotte (CPT)-pisteet ovat > 9. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada vakavia maksaan tai munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi maksan ja sapen sekä munuaisten parametrejä tulee seurata tarkoin tällä potilasryhmällä.

### *Hepatiitin paheneminen*

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

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

Maksasairauden pahenemiset ovat erityisen vakavia ja joissakin tapauksia kuolemaan johtavia potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus.

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

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

#### Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

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

#### Paino ja metaboliset parametrit

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

#### Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* -altistuksen jälkeen

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

#### Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä



Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea retroviruslääkkeiden yhdistelmällä annettavaa hoitoa (CART) aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunistisille taudinaiheuttajille, ja se voi aiheuttaa vakavia kliinisiä sairauksia tai pahentaa oireita. Yleensä tällaisia reaktioita on havaittu ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina CART-hoidon aloittamisen jälkeen. Tärkeitä esimerkkejä ovat sytomegaloviruksen aiheuttama verkkokalvotulehdus, yleistyneet ja/tai paikalliset mykobakteeri-infektiot ja Pneumocystis jirovecii -bakteerin aiheuttama keuhkokuume. Kaikki tulehdukseen viittaavat oireet on arvioitava ja niiden hoito on aloitettava tarvittaessa. Myös autoimmuunisairauksia (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu esiintyvän elpymisen yhteydessä. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta.

#### Osteonekroosi

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

#### Iäkkäät

Tenofoviirisoprosiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviirisoprosiililla.

#### Apuaineet

Tenofovir disoproxil Stada 245 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Siksi potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

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

### **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

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

#### Samanaikaista käyttöä ei suositella

Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti muiden tenofoviirisoprosiilia tai tenofoviiralafenamidia sisältävien lääkevalmisteiden kanssa.

Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

#### *Didanosini*

Tenofoviirisoprosiiliin ja didanosiniin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4 ja taulukko 1).

#### *Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet*

Koska tenofoviiri poistuu ensisijassa munuaisten kautta, tenofoviirisoprosiiliin antaminen samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka vähentävät munuaisten toimintaa tai kilpailevat aktiivisesta tubulaarisesta erityksestä kuljettajaproteiinien hOAT 1, hOAT 3 tai MRP 4

(esim. sidofoviiri) kautta, voi lisätä tenofoviiriin ja/tai samanaikaisesti annettujen lääkevalmisteiden pitoisuutta seerumissa.

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

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

#### Muita yhteisvaikutuksia

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

**Taulukko 1: Tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa**

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C <sub>max</sub> - ja C <sub>min</sub> -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
<b>INFEKTIOLÄÄKKEET</b>		
<b>Antiretroviraaliset lääkkeet</b>		
<b>Proteasain estäjät</b>		
Atatsanaviiri/Ritonaviiri (300 q.d./100 q.d./300 q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % C <sub>max</sub> : ↓ 28 % C <sub>min</sub> : ↓ 26 %  Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C <sub>max</sub> : ↑ 34 % C <sub>min</sub> : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Lopinaviiri/Ritonaviiri (400 b.i.d./100 b.i.d./300 q.d.)	Lopinaviiri/ritonaviiri: Ei merkittävää vaikutusta lopinaviiriin/ritonaviiriin PK-parametreihin.  Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C <sub>max</sub> : ↔ C <sub>min</sub> : ↑ 51 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/Ritonaviiri (300/100 b.i.d./300 q.d.)	Darunaviiri: Ei merkittävää vaikutusta darunaviiriin/ritonaviiriin PK-parametreihin.  Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C <sub>min</sub> : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
<b>NRTI-lääkkeet</b>		
Didanosiiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiiinin systeemistä altistusta 40-60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiiinialtistus saattaa suurentaa didanosiiiniin liittyvien

		<p>haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solun määrän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoidon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.</p>
Adefoviiri-dipivoksiili	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Tenofoviiridisoproksiilia ei saa antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	<p>AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p>	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti entekaviirin kanssa.
<b>Hepatiitti C -viruslääkkeet</b>		
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg/400 mg q.d.) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg q.d./100 mg q.d.) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg/300 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C<sub>max</sub>: ↑ 68 % C<sub>min</sub>: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 42 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 63 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C<sub>max</sub>: ↔ C<sub>min</sub>: ↑ 45 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>

	<p><math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↑ 47 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 47 %</p>	
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri  (90 mg/400 mg q.d.) +  darunaviiri/ritonaviiri  (800 mg q.d./100 mg q.d.)  + emtrisitabiini/tenofoviiri-  disoproksili  (200 mg/300 mg q.d.)<sup>1</sup></p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↓ 27 %  <math>C_{max}</math>: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Darunaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Ritonaviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↑ 48 %</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 50 %  <math>C_{max}</math>: ↑ 64 %  <math>C_{min}</math>: ↑ 59 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri  (90 mg/400 mg q.d.) +  efavirentsi/emtrisitabiini/  tenofoviiridisoproksili  (600 mg/200 mg/300 mg  q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↓ 34 %  <math>C_{max}</math>: ↓ 34 %  <math>C_{min}</math>: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↔  <math>C_{max}</math>: ↔  <math>C_{min}</math>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

	<p>AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 98 %  C<sub>max</sub>: ↑ 79 %  C<sub>min</sub>: ↑ 163 %</p>	
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri  (90 mg/400 mg q.d.) +  emtrisitabiini/rilpiviiriini/  tenofoviiridisoproksiili  (200 mg/25 mg/300 mg  q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Rilpiviiriini:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↑ 40 %  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↑ 91 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sofosbuviiri (400 mg q.d.)  +  efavirentsi/emtrisitabiini/  tenofoviiridisoproksiili  (600 mg/200 mg/300 mg  q.d.)</p>	<p>Sofosbuviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007<sup>2</sup>:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↓ 23 %</p> <p>Efavirentsi:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Emtrisitabiini:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↔  C<sub>min</sub>: ↔</p> <p>Tenofoviiri:  AUC: ↔  C<sub>max</sub>: ↑ 25 %  C<sub>min</sub>: ↔</p>	<p>Annosta ei tarvitse muuttaa.</p>

<sup>1</sup> Tiedot perustuvat samanaikaiseen antoon ledipasviirin ja sofosbuviirin yhdistelmän kanssa. Kun lääkkeet annettiin porrastetusti (12 tunnin välein), saatiin samankaltaiset tulokset.

<sup>2</sup> Sofosbuviriin tärkein verenkierrossa oleva metaboliitti.

#### Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettut tutkimukset

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

Tenofoviiridisoproksiili otetaan ruuan kanssa, koska ruoka nostaa tenofoviirin hyötyosuutta (ks. kohta 5.2).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Raskaus

Kohtalaisen laajat tiedot (300-1 000 raskaudesta) tenofoviiridisoproksiilin käytöstä raskaana olevien naisten hoidossa eivät viittaa epämuodostumia aiheuttavaan, fetaaliseen tai neonataaliseen toksisuuteen. Eläinkokeissa ei ole havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3). Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä raskauden aikana voi harkita, jos hoito on tarpeen.

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

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

#### Imetys

Tenofoviirin on osoitettu erittyvän ihmisen rintamaitoon. Ei ole riittävästi tietoja tenofoviirin vaikutuksista vastasyntyneeseen/imeväiseen. Sen vuoksi Tenofovir disoproxil Stada -valmistetta ei pidä käyttää rintaruokinnan aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV- ja HBV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan HIV:n ja HBV:n lapseen tarttumisen välttämiseksi.

#### Hedelmällisyys

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

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

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

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

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

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

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

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

#### Haittavaikutustaulukko

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

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

*Hepatiitti B:tä koskevat kliiniset tutkimukset:* HBV:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu ensisijaisesti kokemuksiin kahdesta vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, joissa 641 aikuispotilasta, joilla oli krooninen hepatiitti B -infektio ja maksasairaus ilman vajaatoimintaa, sai 48 viikkoa 245 mg tenofoviiridisoprosiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoprosiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten 4 hoitoviikon jälkeen ensivaiheen lasku oli noin -4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) tai -3,9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (käytettäessä MDRD-kaavaa [*modification of diet in renal disease*]), minkä jälkeen tenofoviiridisoprosiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli -1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) ja -0,74 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

*Potilaat, joilla on dekompensoitu maksasairaus:* Tenofoviiridisoprosiilin turvallisuusprofiilia potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, arvioitiin kaksoissokkoutetussa, aktiiviaiनेkntrolloidussa tutkimuksessa (GS-US-174-0108), jossa aikuispotilaita hoidettiin tenofoviiridisoprosiililla (n = 45) tai emtrisitabiinillä yhdistettynä tenofoviiridisoprosiiliin (n = 45) tai entekaviirillä (n = 22) 48 viikon ajan.

Tenofoviiridisoprosiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen  $\geq 0,5$  mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti  $< 2$  mg/dl viikon 48 aikana; yhdistettyjen tenofoviiria sisältäneiden ryhmien ja entekaviiriryhmän välillä ei ollut merkittäviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen 16 %:lla (7/45) tenofoviiridisoprosiiliryhmästä, 4 %:lla (2/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavasta ryhmästä ja 14 %:lla (3/22) entekaviiriryhmästä ilmeni siedettävyyden epäonnistuminen. 13 %:lla (6/45) tenofoviiridisoprosiiliryhmästä, 13 %:lla (6/45) emtrisitabiiniä ja tenofoviiridisoprosiilia saavasta

ryhmästä ja 9 %:lla (2/22) entekaviiriryhmästä ilmeni seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen  $\geq 0,5$  mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti  $< 2$  mg/dl.

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

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

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

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

## Taulukko 2: Taulukkoyhteenveto tenofoviirisoprosiiliin liitetystä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin saatuihin ja markkinoille tulon jälkeisiin kokemuksiin

Esiintyvyys	Tenofoviirisoprosiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	
Hyvin yleiset:	hypofosfatemia <sup>1</sup>
Melko harvinaiset:	hypokalemia <sup>1</sup>
Harvinaiset:	maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	huimaus
Yleiset:	päänsärky
<i>Ruuansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	vatsakipu, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	maksasteatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	ihottuma
Harvinaiset:	angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Melko harvinaiset:	rabdomyolyysi <sup>1</sup> , lihasheikkous <sup>1</sup>
Harvinaiset:	osteomalasia (ilmenee luukipuna ja myötävaikuttaa harvoin murtumiin) <sup>1,2</sup> , myopatia <sup>1</sup>
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	kohonnut kreatiniini, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)



Harvinaiset:	akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) <sup>2</sup> , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	astenia
Yleiset:	väsymys

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

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

## Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

### ***HIV-1 ja hepatiitti B:***

#### *Heikentynyt munuaisten toiminta*

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

#### *Maitohappoasidoosi*

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusioivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

### ***HIV-1:***

#### *Metaboliset parametrit*

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

#### *Elpyvän immunitetin tulehdusoireyhtymä*

Niille HIV-potilaille, joiden immuunipuutos on vaikea CART-hoitoa aloitettaessa, voi kehittyä tulehduksellinen reaktio oireita aiheuttamattomille tai residuaalisille opportunisti-infektioille. Myös autoimmuunisairauksista (kuten Gravesin tauti ja autoimmuunihepatiitti) on ilmoitettu. Näiden sairauksien ilmoitettu puhkeamisajankohta kuitenkin vaihtelee, ja näitä reaktioita voi ilmaantua vasta useiden kuukausien kuluttua hoidon aloittamisesta (ks. kohta 4.4).

#### *Osteonekroosi*

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

### ***Hepatiitti B:***

### *Hepatiitin paheneminen hoidon aikana*

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

### *Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen*

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

## Pediatriiset potilaat

### *HIV-1*

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

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa 4 pediatria potilasta 89:stä, jotka saivat tenofoviiridisoprosiilia (tenofoviiridisoprosiilihoidon mediaanikesto 312 viikkoa), keskeytti osallistumisen proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavien haittavaikutusten takia. Seitsemällä potilaalla arvioitu glomerulaarisuodospoitus (GFR) oli välillä 70-90 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Heistä kahden arvioitu GFR laski kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviiridisoprosiilihoidon lopettamisen jälkeen.

### *Krooninen hepatiitti B*

Haittavaikutusten arviointi perustuu yhteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0115), joka suoritettiin 106 nuorella potilaalla (12-<18-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat 245 mg tenofoviiridisoprosiilia (n = 52) tai plaseboa (n = 54) 72 viikon ajan. Tenofoviiridisoprosiilihoitoa saaneilla nuorilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviiridisoprosiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8, *Haittavaikutustaulukko*, ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla nuorilla. Tenofoviiridisoprosiilia saaneilla henkilöillä BMD Z -pisteet olivat matalampia kuin plaseboa saaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

## Muut erityisryhmät

### *Iäkkäät*

Tenofoviiridisoprosiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Siitä syystä tulee noudattaa varovaisuutta hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviiridisoprosiililla (ks. kohta 4.4).

### *Potilaat, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta*

Koska tenofoviiridisoproksiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikilla tenofoviirilla hoidettavilla aikuispotilailla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatrisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

#### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## **4.9 Yliannostus**

### Oireet

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

### Hoito

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

#### Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Tenofoviiridisoproksiilisukkinaatti on tenofoviirin esiasteen tenofoviiridisoproksiilin suola. Tenofoviiridisoproksiili imeytyy ja muuntuu aktiiviseksi tenofoviiriksi, joka on nukleosidimonofosfaatin (nukleotidi) analogi. Solun perusentsyymit muuntavat tämän jälkeen tenofoviirin aktiiviseksi aineenvaihduntatuotteeksi, tenofoviiridifosfaatiksi, obligatoriseksi ketjun päättäjäksi. Tenofoviiridifosfaatin solunsisäinen puoliintumisaika on 10 tuntia aktivoituneissa ja 50 tuntia lepävissä perifeerisen veren mononukleaarisisissa soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien  $\alpha$ ,  $\beta$ , ja  $\gamma$  heikko estäjä. Enintään 300  $\mu\text{mol/l}$  pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyseissä.

#### *HIV:iä koskevat tiedot*

*HIV antiviraalinen aktiivisuus in vitro:* Tenofoviirin konsentraatio, joka tarvitaan villin tyypin viruksen laboratorioskannan HIV-1<sub>IIIB</sub> 50 % estoon (EC<sub>50</sub>), on 1-6  $\mu\text{mol/l}$  lymfaattisissa solulinjoissa ja 1,1  $\mu\text{mol/l}$  HIV-1 alatyyppejä B vastaan perifeerisen veren mononukleaarisisissa soluissa. Tenofoviiri on myös aktiivinen HIV-1 alatyyppejä A, C, D, E, F, G, ja O vastaan ja HIV<sub>BaL</sub>:ia vastaan primääreissä

monosyytti/makrofagisoluissa. Tenofoviiri on *in vitro* aktiivinen myös HIV-2 vastaan, jota vastaan sen EC<sub>50</sub> on 4,9 µmol/l MT-4 soluissa.

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

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

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Viikolla 24 aikapainotettu keskimääräinen muutos lähtötasosta log<sub>10</sub> plasma HIV-1 RNA -tasoissa (DAVG<sub>24</sub>) oli -0,03 log<sub>10</sub> kopiota/ml plaseboa ja -0,61 log<sub>10</sub> kopiota/ml 245 mg tenofoviiridisoproksiilia saaneilla (p < 0,0001). Tilastollisesti merkittävä ero tenofoviiridisoproksiilin 245 mg hyväksi todettiin aikapainotetussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 (DAVG<sub>24</sub>) CD4 solumäärissä (+13 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä verrattuna -11 solua/mm<sup>3</sup> plasebo-ryhmässä, p-arvo = 0,0008). Tenofoviiridisoproksiilin antiviraalinen vaste säilyi 48 viikkoa (DAVG<sub>48</sub> oli -0,57 log<sub>10</sub> kopiota/ml, potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA oli alle 400 tai 50 kopiota/ml, oli 41 % ja 18 % vastaavasti). Kahdeksalla (2 %) potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviiridisoproksiilia 245 mg, kehittyi K65R-mutaatio ensimmäisen 48 viikon aikana.

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivinekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviiridisoproksiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkaineilla. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/mm<sup>3</sup>, plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 log<sub>10</sub> kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja 18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat > 100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat < 200 solua/ml.

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

RNA -taso alle 400 kopiota/ml ja 68 % :lla alle 50 kopiota/ml. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 64 % ja 63 %.

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla olivat samat kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +169 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +167 solua/mm<sup>3</sup> stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +263 solua/mm<sup>3</sup> tenofoviiridisoproksiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja +283 solua/mm<sup>3</sup> stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoproksiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

#### *HBV:tä koskevat tiedot*

*HBV antiviraalinen aktiivisuus in vitro:* Tenofoviirin *in vitro* antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjassa. Tenofoviirin EC<sub>50</sub>-arvot olivat 0,14-1,5 µmol/l, ja CC<sub>50</sub> (50 % sytotoksinen pitoisuus) -arvot > 100 µmol/l.

*Resistenssi:* HBV:n mutaatiota, joihin liittyy tenofoviiridisoproksiiliresistenssi ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrityksissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7-3,4-kertaista herkkyttä tenofovirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6-6,9-kertaista herkkyttä tenofovirille villin tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9-10-kertaista herkkyttä tenofovirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaatiota sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofovirille EC<sub>50</sub>-arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

#### Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Alla olevassa taulukossa 4 esitellään tulokset kahdesta 48 viikon pituisesta satunnaistetusta vaiheen 3 kaksoissokkotutkimuksesta, joissa tenofoviiridisoproksiilia verrattiin adefoviiridipivoksiiiliiin aikuispotilailla, joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa. Tutkimus GS-US-174-0103 suoritettiin 266 (satunnaistetulla ja hoidetulla) HBeAg-positiivisella potilaalla. Tutkimus GS-US-174-0102 suoritettiin 375 (satunnaistetulla ja hoidetulla) potilaalla, jotka olivat HBeAg-negatiivisia ja HBeAb-positiivisia.

Kummassakin tutkimuksessa tenofoviirisoprosiili oli merkittävästi parempi adefoviiridipivoksiiliin verrattuna ensisijaisessa päätetapahtumassa, joka oli täydellinen hoitovaste (määritettynä HBV DNA - taso < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista). Hoitoon 245 mg tenofoviirisoprosiililla liittyi myös merkittävästi suurempi osuus potilaita, joilla oli HBV DNA -taso < 400 kopiota/ml, verrattuna 10 mg adefoviiridipivoksiilihoitoon. Molemmilla hoidoilla saatiin samanlaiset tulokset histologisen vasteen suhteen (määritettynä vähintään 2 pisteen parannuksena Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista) viikolla 48 (ks. alla taulukko 3).

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

**Taulukko 3: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 48**

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

\* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiili < 0,05.

<sup>a</sup> Täydellisen hoitovasteen määrittäminen: HBV DNA-tasot < 400 kopiota/ml ja vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista.

<sup>b</sup> Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista.

<sup>c</sup> HBV DNA:n muutoksen mediaanit lähtötasosta heijastavat ainoastaan eroa lähtötason HBV DNA:n ja määrittämisen tunnistusrajan (*limit of detection, LOD*) välillä.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

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

Kun tutkimukset GS-US-174-0102 ja GS-US-174-0103 yhdistettiin, hoitovaste tenofoviirisoprosiilille oli samankaltainen nukleosidilla aiemmin hoidetuilla (n = 51) ja nukleosidilla aiemmin hoitamattomilla (n = 375) potilailla sekä potilailla, joiden ALAT lähtötasossa oli normaali (n = 21) ja poikkeava

(n = 405). 51:stä aiemmin nukleosidilla hoidetusta potilaasta 49 oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa. 73 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 69 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti täydellisen hoitovasteen; 90 % nukleosidilla aiemmin hoidetuista ja 88 % nukleosidilla aiemmin hoitamattomista potilaista saavutti HBV DNA-suppression < 400 kopiota/ml. Kaikki potilaat, joilla oli lähtötilanteessa normaali ALAT, ja 88 % potilaista, joilla oli lähtötilanteessa poikkeava ALAT, saavuttivat HBV DNA -suppression < 400 kopiota/ml.

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

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

**Taulukko 4: Tehoparametrit HBeAg-negatiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa**

Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)												
Parametri <sup>a</sup>	245 mg tenofoviiridisoproksili n = 250						10 mg adefoviiridipivoksilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiliin n = 125					
Viikko	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>e</sup>	240 <sup>i</sup>	288 <sup>l</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>p</sup>
HBV DNA (%) < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT <sup>d</sup>	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%)												
HBeAg-häviäminen/ serokonversio	ei oleel- linen	ei oleel- linen	ei oleel- linen	ei oleelli- nen	ei oleel- linen	ei oleelli- nen	ei oleel- linen	ei oleelli- nen	ei oleel- linen	ei oleel- linen	ei oleel- linen	ei oleel- linen
HBsAg-häviäminen/ serokonversio	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 <sup>n</sup>	0/0	0/0	0/0	0/0 <sup>k</sup>	1/1 <sup>n</sup>	1/1 <sup>n</sup>

<sup>a</sup> Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (*Long Term Evaluation, LTE*) algoritmiin (*LTE-analyysi*) - Nimitäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

<sup>b</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksililla.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

<sup>e</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

<sup>f</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksililla.

<sup>g</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

<sup>h</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksililla.

<sup>i</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

<sup>j</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksililla.

<sup>k</sup>Yksi tämän ryhmän potilas tuli HBsAg-negatiiviseksi ensimmäistä kertaa viikon 240 käynnillä ja jatkoi tutkimuksessa tietojen keräämisen lopetushetkellä. Potilaan HBsAg-häviäminen vahvistettiin kuitenkin lopullisesti seuraavalla käynnillä.

<sup>l</sup>48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

<sup>m</sup>48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>n</sup>Esitetyt luvut ovat kumulatiivisia prosenttimääriä, jotka perustuvat Kaplan Meierin analyysiin, pois lukien tiedot, jotka on kerätty sen jälkeen, kun avoimeen tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli lisätty emtrisitabiini (KM-TDF).

<sup>o</sup>48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

<sup>p</sup>48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

**Taulukko 5: Tehoparametrit HBeAg-positiivisissa potilaissa ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 96, 144, 192, 240, 288 ja 384 avoimessa hoidossa**

Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)												
Parametri <sup>a</sup>	245 mg tenofoviiridisoproksiili n = 176						10 mg adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	96 <sup>b</sup>	144 <sup>c</sup>	192 <sup>h</sup>	240 <sup>j</sup>	288 <sup>m</sup>	384 <sup>o</sup>	96 <sup>c</sup>	144 <sup>f</sup>	192 <sup>i</sup>	240 <sup>k</sup>	288 <sup>n</sup>	384 <sup>p</sup>
<b>HBV DNA (%)</b> < 400 kopiota/ml (<69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
<b>ALAT (%)</b> Normalisoitunut ALAT <sup>d</sup>	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
<b>Serologia (%)</b>												
HBsAg-häviäminen/ serokonversio	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg-häviäminen/ serokonversio	5/4	8/6 <sup>e</sup>	11/8 <sup>e</sup>	11/8 <sup>l</sup>	12/8 <sup>l</sup>	15/12 <sup>l</sup>	6/5	8/7 <sup>e</sup>	8/7 <sup>e</sup>	10/10 <sup>l</sup>	11/10 <sup>l</sup>	13/11 <sup>l</sup>

<sup>a</sup> Perustuu pitkäaikaisen arvioinnin (*Long Term Evaluation, LTE*) algoritmiin (*LTE-analyysi*) - Nimittäjään sisältyvät sekä ne potilaat, jotka keskeyttivät tutkimuksen milloin tahansa ennen viikkoa 384 jonkin tutkimussuunnitelmassa määritellyn päätetapahtuman vuoksi, samoin kuin ne, jotka olivat mukana viikolla 384.

<sup>b</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>d</sup> ALAT-arvon normalisoitumista analysoitiin ainoastaan potilailta, joiden ALAT oli lähtötasossa yli normaalin ylärajan.

<sup>e</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

<sup>f</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

<sup>h</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

<sup>i</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>j</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

<sup>k</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

<sup>m</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

<sup>n</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

<sup>o</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.



<sup>p</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

**Taulukko 6: Histologinen vaste (%) HBeAg-negatiivisissa ja HBeAg-positiivisissa henkilöissä ilman maksan vajaatoimintaa viikolla 240 verrattuna lähtötilanteeseen**

	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 250 <sup>c</sup>	10 mg adefoviiri-dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiri-disoproksiiliin n = 125 <sup>d</sup>	245 mg tenofoviiri-disoproksiili n = 176 <sup>c</sup>	10 mg adefoviiri-dipivoksiilista siirtyminen 245 mg tenofoviiri-disoproksiiliin n = 90 <sup>d</sup>
Histologinen vaste <sup>a,b</sup> (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

<sup>b</sup> Vähintään 2 pisteen parannus Knodellin nekroinflammatorisessa pisteetyksessä ilman Knodellin fibroosin pisteetyksen huononemista.

<sup>c</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

<sup>d</sup> 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

Satunnaistetussa 48 viikon pituisessa kontrolloidussa kaksoissokkotutkimuksessa, joka suoritettiin 245 mg tenofoviiridisoproksiililla aikuispotilailla, joilla oli samanaikainen HIV-1- ja krooninen hepatiitti B -infektio ja joita oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla (tutkimus ACTG 5127), seerumin keskimääräiset HBV DNA -tasot olivat tenofoviiriryhmään satunnaistetuilla potilailla 9,45 log<sub>10</sub> kopiota/ml (n = 27) lähtötilanteessa. Potilailla, joista oli käytävissä tiedot 48 viikolta, hoitoon 245 mg tenofoviiridisoproksiililla liittyi seerumin HBV DNA-arvon keskiarvon muutos lähtötasosta -5,74 log<sub>10</sub> kopiota/ml (n = 18). Lisäksi 61 %:lla potilaista oli normaali ALAT viikolla 48.

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

245 mg tenofoviiridisoproksiiliin tai 245 mg tenofoviiridisoproksiiliin ja 200 mg emtrisitabiinin yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA  $\geq$  1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan 10 mg adefoviiridipivoksiilia yli 24 viikkoa. Lähtötilanteessa tenofoviiridisoproksiiliinryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli < 400 kopiota/ml (< 69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviiridisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (< 169 kopiota/ml [< 29 IU/ml]; Roche

Cobas TaqMan HBV-määrityksen kvantitointiraja), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 60 % (31/52) (p = 0,504). Viikon 24 jälkeiset vertailut hoitoryhmien välillä ovat vaikeasti tulkittavissa, koska tutkijoilla oli mahdollisuus vaihtaa intensiiviseen avoimeen hoitoon emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiilla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviiridisoproksiililla suoritettun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

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

Tutkimus GS-US-174-0108 on satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, aktiivinekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45), emtrisitabiinin yhdistettynä tenofoviiridisoproksiiliin (n = 45) ja entekaviiriin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmässä potilaiden CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat keskeyttäminen jonkin haittavaikutuksen vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen ≥ 0,5 mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

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

**Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoiduilla potilailla viikolla 48**

Tutkimus 174-0108			
Parametri	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Emtrisitabiini 200 mg/ tenofoviiridisoproksiili 245 mg (n = 45)	Entekaviiri (0,5 mg tai 1 mg) n = 22
<b>Siedettävyyden epäonnistuminen (tutkimuksen lopullinen keskeyttäminen hoidosta johtuvan haittavaikutuksen vuoksi)</b> n (%) <sup>a</sup>	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
<b>Seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen ≥ 0,5 mg/dl lähtötasosta tai vahvistettu seerumin fosfaatti &lt; 2 mg/dl</b> n (%) <sup>b</sup>	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
<b>HBV DNA n (%)</b> <400 kopiota/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
<b>ALAT n (%)</b> Normaali ALAT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)

<b>≥ 2 pisteen lasku CPT:ssä lähtötasossa</b> n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
<b>Keskiarvon muutos lähtötasosta CPT-pisteytyksessä</b>	-0.8	-0.9	-1.3
<b>Keskiarvon muutos lähtötasosta MELD - pisteytyksessä</b>	-1.8	-2.3	-2.6

<sup>a</sup> p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 0,622,

<sup>b</sup> p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiriä sisältäviä ryhmiä entekaviiriryhmään = 1,000.

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

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

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

245 mg tenofoviiridisoproksiilin tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA ≥ 1 000 IU/ml) ja genotyypistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa. Tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 139 aikuista henkilöä. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % henkilöistä oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log<sub>10</sub> kopiota/ml ja ALAT'in keskiarvo oli 79 U/l.

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

#### *Kliininen resistenssi*

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

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

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 45 potilasta (mukaan lukien 9 potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviirisoprosiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyypitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviirisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa. Genotyypianalyysi suoritettiin tenofoviirisoprosiilihaarassa 5 henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviirisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa, sai tenofoviirisoprosiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli > 400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviirisoprosiilin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidon aikaisista HBV-isolaateista oli kyseisillä potilailla saatavana 2:lta henkilöltä 4:stä. Tenofoviirisoprosiilin resistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näissä isolaateissa.

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

#### Pediatriset potilaat

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

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

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

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

Tutkimuksessa GS-US-104-0352 neljä 89:stä tenofoviirisoproksiilia saaneesta pediatriisesta potilaasta keskeytti hoidon proksimaaliseen tubulopatiaan viittaavien haittavaikutusten vuoksi (mediaani tenofoviirisoproksiilihoito 104 viikkoa).

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

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviirisoproksiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi

tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviirisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviirisoprosiilia (TDF-TDF-ryhmä): 86,5 % :lla (45/52) TDF-TDF-ryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana plaseboa saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa TDF-hoitoa (PLB-TDF-ryhmä): 74,1 % :lla (40/54) PLB-TDF-ryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. TDF-TDF-ryhmässä niiden tutkittavien osuus, joiden ALAT oli normalisoitunut viikolla 192, oli lähtötilanteessa HBeAg-positiivisten tutkittavien osalta 75,8 % (25/33) ja lähtötilanteessa HBeAg-negatiivisten osalta 100 % (2/2). Anti-HBe-serokonversio todettiin viikkoon 192 mennessä yhtä suurella prosentuaalisella osuudella tutkittavista TDF-TDF-ryhmässä (37,5 %) ja PLB-TDF-ryhmässä (41,7 %).

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

**Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192**

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Keskimääräiset lannerangan BMD Z-pisteet (SD) <sup>a</sup>	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lannerangan BMD Z-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) <sup>a</sup>	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z-pisteet (SD) <sup>a</sup>	-0,19 (1,110)	0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Koko kehon BMD Z-pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) <sup>a</sup>	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % <sup>b</sup>	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 %	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ei oleellinen

<sup>a</sup> BMD Z -pisteitä ei ole korjattu pituuden ja painon suhteen

<sup>b</sup> Ensisijainen turvallisuuteen liittyvä päätetapahtuma viikkoon 72 mennessä

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen veloitteelle toimittaa tutkimustulokset tenofoviirisoprosiilia sisältävän viitelääkevalmisteen käytöstä kaikkien pediatristen potilasryhmien hoidossa HIV:ssä ja kroonisessa hepatiitti B:ssä (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

## 5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

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

### Biotransformaatio

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

### Eliminaatio

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

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

### Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

### Ikä

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu vanhuksilla (yli 65-vuotiailla).

### Sukupuoli

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

### Syntyperä:

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

### Pediatriset potilaat

*HIV-1:* Tenofoviirin vakaan tilan farmakokinetiikka arvioitiin kahdeksalla HIV-1-tartunnan saaneella nuorella potilaalla (12-<18-vuotiaita), joiden paino oli  $\geq 35$  kg. Keskimääräinen ( $\pm$  SD)  $C_{\max}$  on  $0,38 \pm 0,13$   $\mu\text{g/ml}$  ja  $\text{AUC}_{\text{tau}}$   $3,39 \pm 1,22$   $\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$ . Tenofoviirialtistus nuorilla potilailla, jotka saivat päivittäin suun kautta tenofoviirisoprosiilia 245 mg:n annoksen, oli samanlainen kuin altistus, joka saavutettiin aikuisilla, jotka saivat tenofoviirisoprosiilia 245 mg:n annoksen kerran vuorokaudessa.

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

Farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole suoritettu 245 mg tenofoviirisoprosiilitableteilla alle 12-vuotiailla lapsilla tai lapsilla, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta.

### Heikentynyt munuaisten toiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikka määritettiin sen jälkeen kun tenofoviirisoprosiilia 245 mg oli annosteltu kerta-annoksena 40 aikuispotilaalle, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota mutta joilla lähtötilanteen kreatiiniipuhdistuman (*Creatinine Clearance, CrCl*) mukaan oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun  $\text{CrCl} > 80$  ml/min; lievästi heikentynyt, kun  $\text{CrCl} = 50-79$  ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun  $\text{CrCl} = 30-49$  ml/min ja vaikeasti heikentynyt, kun  $\text{CrCl} = 10-29$  ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, tenofoviirin keskialtistus (variaatiokerroin%) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:stä henkilöillä, joiden  $\text{CrCl}$  oli  $> 80$  ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta. Annossuositusten munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla, joiden mukaan annosväliä pidennetään, odotetaan nostavan plasman huippupitoisuuksia ja laskevan  $C_{\min}$ -arvoja munuaisten vajaatoiminnasta kärsivillä potilailla verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta on normaali. Tämän seikan kliinistä merkitystä ei tunneta.

Potilailla, joilla on hemodialyysyä vaativa loppuvaiheen munuaistauti (*End Stage Renal Disease, ESRD*) ( $\text{CrCl} < 10$  ml/min), dialyysien välisenä aikana tenofoviiripitoisuudet nousivat huomattavasti 48 tunnin sisällä saavuttaen 1 032 ng/ml:n  $C_{\max}$ :n keskiarvon ja 42 857 ng·h/ml:n  $\text{AUC}_{0-48\text{h}}$ :n keskiarvon.

On suositeltavaa muuttaa tenofoviirisoprosiilin 245 mg annosväli aikuispotilailla, joiden kreatiiniipuhdistuma on  $< 50$  ml/min, tai potilailla, joilla jo on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) (ks. kohta 4.2).

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



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

#### Heikentynyt maksan toiminta

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

#### Solunsisäinen farmakokinetiikka

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

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

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

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

Vaikuttava aine tenofoviirisoprosiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### *Tabletin ydin*

Laktoosi, vedetön  
Mikrokiteinen selluloosa 112 (E460)  
Esigelatinoitu tärkkelys (maissi)  
Kroskarmelloosinatrium  
Magnesiumstearaatti (E470b)

#### *Tabletin päällys*

Indigokarmiini (E132)  
Titaanidioksidi (E171)  
Polyvinyylialkoholi (E1203)  
Makrogoli 3350 (E1521)  
Talkki (E553b)

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

30 kuukautta

Ensimmäisen avaamisen jälkeen: 30 päivää alle 25 °C:ssa säilytettyinä.

### **6.4 Säilytys**

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Suuritiheysisestä polyeteenistä (HDPE) valmistettu purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropeeni- (PP-) korkki ja joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja HDPE-säiliön, jossa on silikageeliä.

Pakkauskoot:

30 (1 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kerrannaispakkaukset sisältävät: 90 (3 x 30) kalvopäällysteistä tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

STADA Arzneimittel AG  
Stadastrasse 2-18  
61118 Bad Vilbel  
Saksa

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

33199

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 5.7.2016

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

20.1.2020