

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Ictady 245 mg kalvopäällysteiset tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi 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.

Vaaleansininen, mantelinmuotoinen kalvopäällysteinen tabletti, jonka mitat ovat noin 17,0 mm x 10,5 mm.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

HIV-1-infektio

Ictady 245 mg kalvopäällysteiset tabletit on tarkoitettu käytettäväksi yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa HIV-1-tartunnan saaneiden aikuisten hoidossa.

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

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

Hepatiitti B -infektio

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

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa, näyttää 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).

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

- maksasairaus ilman vajaatoimintaa ja näyttöä aktiivisesta immuunisairaudesta, ts.

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Annostus

HIV-1 ja krooninen hepatiitti B

Aikuiset ja 12 - < 18-vuotiaat nuoret, jotka painavat ≥ 35 kg:

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

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

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

Hoidon kesto aikuisilla ja nuorilla potilailla, joilla on krooninen hepatiitti B

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

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

Hoidon lopettamista ei suositella aikuispotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus tai kirroosi.

Pediatriiset potilaat

Tenofoviriidisoproksiiiliä käytetään myös HIV-1-tartunnan tai kroonisen hepatiitti B -tartunnan saaneille pediatrialle, iältään 2 - <12-vuotiaille potilaille pienempinä annoksina. Koska Ictady-valmistetta on saatavana ainoastaan 245 mg:n vahvuisina, kalvopäällysteisinä tabletteina, tämä

valmiste ei sovi 2 - <12-vuotiaiden pediatrien potilaiden hoitoon. Muita tilanteeseen sopivia lääkevalmisteita saattaa olla markkinoilla.

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

Unohtunut annos

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

Jos potilas oksentaa yhden tunnin kuluessa Ictady-valmisteen ottamisesta, hänen tulee ottaa toinen tabletti. Jos potilas oksentaa yli yhden tunnin kuluttua Ictady-valmisteen ottamisesta, hänen ei tarvitse ottaa toista annosta.

Erityisryhmät

Iäkkäät potilaat

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

Munuaisten vajaatoiminta

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

Aikuiset

Tenofoviirisoprosiiliin turvallisuudesta ja tehosta aikuispotilailla, joilla on kohtalaisesti tai vaikeasti heikentynyt munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma <50 ml/min), on rajallisesti tietoa, ja pitkän aikavälin turvallisuustietoja ei ole arvioitu lievästi heikentyneen munuaisten toiminnan (kreatiniinipuhdistuma 50 - 80 ml/min) osalta. Sen vuoksi tenofoviirisoprosiilia on käytettävä heikentyneestä munuaisten toiminnasta kärsivien aikuispotilaiden hoidossa vain, jos mahdollisen hoidosta saatavan hyödyn katsotaan olevan suurempi kuin mahdollinen riski. Annosvälin säätämistä suositellaan aikuispotilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min.

Lievä munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 50 – 80 ml/min)

Rajallinen tieto kliinisistä tutkimuksista tukee 245 mg:n tenofoviirisoprosiiliin päivittäisen kerta-annoksen käyttöä potilaille, joilla on lievä munuaisten vajaatoiminta.

Kohtalainen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma 30 – 49 ml/min)

Jos pienemmän annoksen käyttöön ei ole mahdollisuuksia, voidaan hoidossa käyttää 245 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyllä annosvälillä. Suositus käyttää 245 mg:n tenofoviirisoprosiiliannoksia 48 tunnin välein perustuu HIV-negatiivisille ja HBV-negatiivisille, eriaikaisesta munuaisten vajaatoiminnasta kärsiville henkilöille (mukaan lukien loppuvaiheen munuaissairaudesta kärsivät, hemodialyysia tarvitsevat potilaat) annettujen kerta-annosten yhteydessä kerätyn farmakokineettisen tiedon mallinnukseen, mutta sitä ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Näin ollen kliinistä hoitovastetta ja munuaisten toimintaa on syytä seurata tarkoin näillä potilailla (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Vaikeasti heikentynyt munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma <30 ml/min) ja hemodialyysihoitoa saavat potilaat

Jos pienemmän annoksen käyttöön ei ole mahdollisuuksia eikä vaihtoehtoisia hoitoja ole käytettävissä, voidaan hoidossa käyttää 245 mg:n kalvopäällysteisiä tabletteja pidennetyllä annosvälillä seuraavasti:

Vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta: 245 mg tenofoviirisoproksiilia voidaan antaa 72 - 96 tunnin välein (annostelu kahdesti viikossa).

Hemodialyysipotilaat: 245 mg tenofoviirisoproksiilia voidaan antaa seitsemän päivän välein hemodialyysihoidon jälkeen*.

Näitä annosvälin muutoksia ei ole vahvistettu kliinisissä tutkimuksissa. Simulaatioissa on saatu viitteitä siitä, ettei pidennetty 245 mg:n kalvopäällysteisten tenofoviiritablettien annosväli olisi ihanteellinen sekä että käyttö 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 neljän tunnin kestoisia hemodialyysihoidoja on kolme viikossa, muutoin yhteensä 12 tunnin kumulatiivisen dialyysihoidon jälkeen.

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

Pediatriset potilaat

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

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilailla, joilla on maksan vajaatoiminta (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

Ictady-tabletit otetaan kerran päivässä suun kautta ruuan kanssa.

Jos potilaalla on vaikeuksia niellä kalvopäällysteisiä tabletteja, voidaan Ictady 245 mg kalvopäällysteiset tabletit poikkeustapauksissa murskata ja ottaa liuotettuina vähintään 100 ml:aan vettä, appelsiinimehua tai viinirypälemehua. Liuotetut tabletit on otettava heti, kun ne ovat liuenneet nesteeseen.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Yleistä

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

HIV-1

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

Hepatiitti B

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

Muiden lääkevalmisteiden samanaikainen anto

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

Kolmoisyhdistelmähoito nukleosideilla/nukleotideilla

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

Munuais- ja luuvaikutukset aikuisväestössä

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden kreatiniinipuhdistuma lasketaan ennen tenofoviiridisoproksiilihoidon aloittamista ja että munuaisten toimintaa (kreatiniinipuhdistumaa ja fosfaattipitoisuutta seerumissa) myös seurataan tarkistuksin 2 - 4 viikon ja kolmen kuukauden kuluttua hoidon aloittamisesta ja sen jälkeen 3 - 6 kuukauden välein potilailla, joilla ei ole munuaisten toimintaan liittyviä riskitekijöitä. Jos potilaalla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski, on tiheämpi munuaisten toiminnan seuranta tarpeen.

Munuaismoireiden hoito

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

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

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

Akuuttia munuaisten vajaatoimintaa on raportoitu aloitettaessa tulehduskipulääkehoitoa (NSAID-lääkkeet) suurin annoksin tai käyttämällä useita eri lääkkeitä potilaille, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilihoitoa ja joilla on jokin heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä. Jos tenofoviiridisoproksiilia käytetään samanaikaisesti NSAID-lääkkeiden kanssa, on munuaisten toimintaa seurattava asianmukaisesti.

Korkeampaa munuaisten vajaatoiminnan riskiä on raportoitu potilailla, jotka saavat tenofoviiridisoproksiilia yhdistelmänä ritonaviirin tai kobisistaatilla tehostetun proteaasin estäjän kanssa. Munuaistoiminnan tarkka seuranta on tarpeen näillä potilailla (ks. kohta 4.5).

Potilailla, joilla on jokin heikentyneen munuaisten toiminnan riskitekijä, on huolellisesti harkittava tenofoviirisoprosiilin samanaikaista antoa tehostetun proteaasin estäjän kanssa.

Kliinistä arviointia tenofoviirisoprosiilin annosta potilaille, jotka käyttävät muita saman munuaisreitit (kuten human Organic Anion Transporter (hOAT) 1 ja 3 tai MRP 4 kautta erittyviä lääkkeitä, ei ole suoritettu (esim. sidofoviiri, joka on tunnetusti nefrotoksinen lääkevalmiste). Edellä mainitut munuaisten kuljettajaproteiinit saattavat olla vastuussa tenofoviirin ja sidofoviirin erittymisestä munuaistiehyissä ja osittain vastuussa näiden poistumisesta munuaisten kautta. Lääkevalmisteiden, jotka erittyvät samaa munuaisreittiä, mukaan lukien kuljettajaproteiinit hOAT 1 ja 3 tai MRP 4, farmakokinetikka saattaa muuttua, jos niitä käytetään samanaikaisesti. Ellei ole aivan välttämätöntä, tällaisten samaa munuaisreittiä erittyvien lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä ei suositella. Jos samanaikainen käyttö on välttämätöntä, munuaisten toimintaa tulee seurata viikoittain (ks. kohta 4.5).

Munuaisten vajaatoiminta

Tenofoviirisoprosiilin munuaisturvallisuutta on tutkittu vain hyvin rajallisessa määrin munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma <80 ml/min) sairastavilla aikuispotilailla.

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

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

Luustoon kohdistuvat 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 luutiheyden (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 luustovaikutukset pediatrisilla potilailla

Luusto- 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 hoidonajan seurannan määrä päättää (mukaan lukien päätös hoidon keskeyttämisestä) ja lisälääkityksen tarvetta harkita.

Vaikutukset munuaisiin

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

Munuaisten seuranta

On suositeltavaa, että kaikkien potilaiden munuaisten toiminta (kreatiniinipuhdistuma ja seerumin fosfaatti) arvioidaan ennen hoidon aloittamista ja että sitä myös seurataan hoidon aikana samalla tavoin kuin aikuisilla (ks. edellä).

Munuaissairauksien hoito

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

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

Samanaikainen anto ja munuaistoksisuuden vaara

Aikuisille annetut suositukset koskevat myös lapsia (ks. yllä).

Munuaisten vajaatoiminta

Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohta 2.4). Tenofoviiridisoproksiilihoitoa ei saa aloittaa pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta, ja hoito on lopetettava pediatriisilla potilailla, joille kehittyy heikentynyt munuaisten toiminta tenofoviiridisoproksiilihoitoa aikana.

Luustoon kohdistuvat vaikutukset

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

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

Maksasairaus

Tiedot turvallisuudesta ja tehosta maksansiirtopotilailla ovat hyvin rajalliset.

Tenofoviiridisoproksiilin turvallisuudesta ja tehosta on rajallisesti tietoa HBV-infektiopotilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus ja joiden Child–Pugh–Turcotte (CPT) -pisteet ovat >9. Näillä potilailla saattaa olla suurempi riski saada vakavia maksaan tai munuaisiin liittyviä haittavaikutuksia. Sen vuoksi maksan ja sapen sekä munuaisten parametreja 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 nousua 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, myös kuolemantapauksia. Maksan toimintaa tulee seurata säännöllisesti sekä kliinisesti että laboratoriokokein vähintään 6 kuukauden ajan hepatiitti B -hoidon päätyttyä. Tarvittaessa hepatiitti B -hoidon jatkaminen saattaa olla tarpeen. Hoidon lopettamista ei suositella, jos potilaalla on pitkälle edennyt maksasairaus tai kirroosi, sillä hepatiitin paheneminen hoidon jälkeen voi johtaa maksan vajaatoimintaan.

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

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

Samanaikainen HIV-1- ja hepatiitti B -infektio: HIV-resistenssin kehittymisen riskin vuoksi tenofoviiridisoproksiilia tulee käyttää ainoastaan osana asianmukaista antiretroviraalista yhdistelmähoitoa potilailla, joilla on samanaikainen HIV-/HBV-infektio. Maksan toimintahäiriötä esiintyy tavallista useammin antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) aikana sellaisilla potilailla, joiden maksan toiminta on heikentynyt jo ennestään (mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti). Tästä syystä heitä tulee tarkkailla normaalikäytännön mukaisesti. Jos näillä potilailla todetaan merkkejä maksasairauden pahenemisesta, hoidon keskeyttämistä tai lopettamista on harkittava. On kuitenkin huomioitava, että ALAT-tason nousu voi liittyä HBV-puhdistumaan tenofoviirihoitoa aikana, ks. edellä *Hepatiitin paheneminen*.

Käyttö tiettyjen hepatiitti C -viruslääkkeiden kanssa

On osoitettu, että tenofoviiridisoproksiilin anto yhdessä ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän kanssa suurentaa tenofoviiripitoisuuksia plasmassa, etenkin kun käytetään samanaikaisesti HIV-lääkitystä, joka sisältää tenofoviiridisoproksiilia ja farmakokinetiikan tehostajaa (ritonaviiria tai kobisistaattia). Ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä tenofoviiridisoproksiilin samanaikaiseen antoon yhdessä tehostetun HIV-proteaasin estäjän (esim. atatsanaviirin tai darunaviirin) kanssa liittyvät mahdolliset riskit ja hyödyt on otettava huomioon, etenkin potilailla, joilla munuaisten toimintahäiriön riski on suurentunut. Ledipasviirin ja sofosbuviirin, sofosbuviirin ja velpatasviirin tai sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin 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 hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriötä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Mitokondrioiden toimintahäiriöt *in utero* –altistuksen jälkeen

Nukleos(t)idianalogit voivat vaikuttaa mitokondrioiden toimintaan eriasteisesti, mikä on havaittavissa selvimmin käytettäessä stavudiinia, didanosinia ja tsidovudiinia. HIV-negatiivisilla pikkulapsilla, jotka ovat altistuneet nukleosidianalogeille *in utero* ja/tai synnytyksen jälkeen, on raportoitu mitokondrioiden toimintahäiriötä; 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 tämän hetkisiin kansallisiin suosituksiin käyttää antiretroviraalista lääkitystä raskaana oleville naisille äidistä lapseen tapahtuvan HIV-infektion tarttumisen estämiseksi.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

CART-hoidon aloitus voi vaikeaa immuunikatoa sairastavilla HIV-infektoituneilla potilailla laukaista tulehdusreaktion. Opportunististen patogeenien aiheuttama latentti infektio voi muuttua oireiseksi aiheuttaen vakavia kliinisiä oireita tai oireiden lisääntymistä. Tällaisia oireita on havaittu erityisesti CART-hoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä tulehduksista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleistynyt ja/tai paikallinen mykobakteeri-infektio ja *Pneumocystis jirovecii*n aiheuttama keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito.

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

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-asteinen immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

Iäkkäät potilaat

Tenofoviirisoprosiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt kuin nuoremmilla. Siksi varovaisuuteen on syytä hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviirisoprosiililla.

Apuaineet

Laktoosi

Ictady 245 mg kalvopäällysteiset tabletit sisältävät laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imetyymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Natrium

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per kalvopäällysteinen 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

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

Ictady-valmistetta ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa.

Didanosiini

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

Munuaisten kautta poistuvat lääkevalmisteet

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

Tenofoviiridisoproksiilin käyttöä samanaikaisesti nefrotoksisten lääkevalmisteiden kanssa tai näiden äskettäisen käytön jälkeen tulee välttää. Joitakin esimerkkejä ovat mm. aminoglykosidit, amfoterisiini B, foskarneetti, 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.

Muut yhteisvaikutukset

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

Taulukko 1: Tenofoviiridisoproksiilin yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa

Lääkevalmiste terapia-alueen mukaan luokiteltuna (annos mg)	Vaikutus lääkepitoisuuksiin AUC-, C _{max} - ja C _{min} -arvojen keskimääräinen prosentuaalinen muutos	245 mg:n tenofoviiridisoproksiilin samanaikaista annostusta koskevat suositukset
INFEKTIOLÄÄKKEET		
Antiretroviraaliset lääkkeet		
Proteasainestäjät		
Atatsanaviiri/Ritona viiri (300 q.d./100 q.d.)	Atatsanaviiri: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviiri: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).

Lopinaviiri/Ritonaviiri (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinaviiri/Ritonaviiri: Ei merkittävää vaikutusta lopinaviirin/ritonaviirin PK-parametreihin. Tenofoviiri: AUC: ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
Darunaviiri/Ritonaviiri (300/100 b.i.d.)	Darunaviiri: Ei merkittävää vaikutusta darunaviirin/ritonaviirin PK-parametreihin. Tenofoviiri: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	Annoksen muuttamista ei suositella. Lisääntynyt altistus tenofoviirille voi voimistaa tenofoviiriin liittyviä haittavaikutuksia, mukaan lukien munuaishäiriöitä. Munuaisten toimintaa tulee seurata tarkoin (ks. kohta 4.4).
NRTI-lääkkeet		
Didanosiini	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen annostelu lisää didanosiinin systeemistä altistusta 40 - 60 %.	Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin samanaikainen anto ei ole suositeltavaa (ks. kohta 4.4). Suurentunut systeeminen didanosiinialtistus saattaa suurentaa didanosiinin liittyvien haittavaikutusten riskiä. Harvoin on raportoitu jopa kuolemaan johtaneita haimatulehduksia ja maitohappoasidoositapauksia. Tenofoviiridisoproksiilin ja didanosiinin (päivittäisellä annoksella 400 mg) samanaikaiseen antoon liittyy merkittävä CD4-solumäärän väheneminen, mikä mahdollisesti johtuu solunsisäisestä yhteisvaikutuksesta, joka lisää fosforyloituneen (eli aktiivisen) didanosiinin määrää. Jos on käytetty pienempää, 250 mg:n didanosiiiniannosta, joka on annettu samanaikaisesti tenofoviiridisoproksiilihoitoon kanssa, on raportoitu runsaasti virologisia epäonnistumisia useissa testatuissa HIV-1-infektion hoitoyhdistelmissä.

Adefoviiridipivoksiili	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviiridisoproksiilia ei tule antaa samanaikaisesti adefoviiridipivoksiilin kanssa (ks. kohta 4.4).
Entekaviiri	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ei kliinisesti merkittäviä farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia, kun tenofoviiridisoproksiilia annettiin samanaikaisesti entekaviirin kanssa.
Hepatiitti C -viruslääkkeet		
Ledipasviiri/Sofosbuviri (90 mg / 400 mg q.d.) + Atatsanaviiri/Ritonaaviiri (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + Emtrisitabiini/Tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.) ¹	Ledipasviiri: AUC: ↑ 96 % C _{max} : ↑ 68 % C _{min} : ↑ 118 % Sofosbuviri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % Atatsanaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 63 % Ritonaaviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 45 % Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47 % C _{min} : ↑ 47 %	Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Ledipasviirin ja sofosbuvirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu. Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein, jos muita vaihtoehtoja ei ole käytettävissä (ks. kohta 4.4).

<p>Ledipasviiri/Sofosbuviiiri (90 mg / 400 mg q.d.) + Darunaviiri/Ritonaviiri (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + Emtrisitabiini/Tenofoviiri-disoproksiili (200 mg / 245 mg q.d.)¹</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiiri: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja ledipasviirin ja sofosbuviiirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Ledipasviirin ja sofosbuviiirin 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/Sofosbuviri (90 mg / 400 mg q.d.) + Efavirentsi/Emtrisitabiini/Tenofoviiri-disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviiri-altistus saattaa voimistaa tenofoviirisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
--	---	---

<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg q.d.) + emtrisitabiini/rilpiviiri/ tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Ledipasviiri/sofosbuviiri (90 mg / 400 mg kerran päivässä) + dolutegraviiri (50 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 %</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviirialtistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriötä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>

<p>Sofosbuviiiri/ velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + atatsanaviiri/ritonaviiri (300 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 %</p> <p>Atatsanaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri:</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä atatsanaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin 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 (ks. kohta 4.4).</p>
---	---	---

<p>Sofosbuviiiri/ velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + darunaviiri/ ritonaviiri (800 mg kerran päivässä / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofo- viiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↓28 % C_{max}: ↓ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin 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 (ks. kohta 4.4).</p>
--	--	---

<p>Sofosbuviiiri/ velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + lopinaviiri/ ritonaviiri (800 mg / 200 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofo viiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↔ C_{min}: ↑</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä lopinaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä häirtävaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häirtöitä. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin 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 (ks. kohta 4.4).</p>
---	---	---

<p>Sofosbuviiiri/ velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + raltegraviiri (400 mg kahdesti päivässä)+ emtrisitabiini/tenofo viiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Raltegraviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 21 %</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 46 % C_{min}: ↑ 70 %</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>Sofosbuviiiri/ velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + efavirentsi/ emtrisitabiini/tenofo viiri- disoproksiili (600 mg / 200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 38 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↓ 53 % C_{max}: ↓ 47 % C_{min}: ↓ 57 %</p> <p>Efavirentsi: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 %</p>	<p>Sofosbuviiirin ja velpatasviirin yhdistelmän sekä efavirentsin samanaikaisen käytön odotetaan vähentävän velpatasviirin pitoisuutta plasmassa. Sofosbuviiirin ja velpatasviirin samanaikainen anto efavirentsin kanssa ei ole suositeltavaa.</p>

<p>Sofosbuviiiri/ velpatasviiri (400 mg / 100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/rilpiviriini/tenofoviiri- disoproksiili (200 mg / 25 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpiviriini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviiri: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑</p>	<p>Annoksen muuttamista ei suositella. Suurentunut tenofoviiri-altistus saattaa voimistaa tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Munuaisten toimintaa on seurattava tarkasti (ks. kohta 4.4).</p>
--	--	--

<p>Sofosbuviiri/velpatasviiri/ voksilapreviiri (400 mg / 100 mg / 100 mg + 100 mg kerran päivässä)³ + darunaviiri (800 mg kerran päivässä) + ritonaviiri (100 mg kerran päivässä) + emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiili (200 mg / 245 mg kerran päivässä)</p>	<p>Sofosbuviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ei arvioitu</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ei arvioitu</p> <p>Velpatasviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Voksilapreviiri: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 %</p> <p>Darunaviiri: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Ritonaviiri: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔</p> <p>Emtrisitabiini: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	<p>Tenofoviiridisoproksiilin ja sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä darunaviirin ja ritonaviirin yhdistelmän samanaikaisesta annosta johtuvat suurentuneet tenofoviiripitoisuudet plasmassa saattavat lisätä tenofoviiridisoproksiilin käyttöön liittyviä haittavaikutuksia, kuten munuaistoiminnan häiriöitä. Sofosbuviirin, velpatasviirin ja voksilapreviirin yhdistelmän sekä farmakokinetiikan tehostajan (esim. ritonaviirin tai kobisistaatin) kanssa käytetyn tenofoviiridisoproksiilin turvallisuutta ei ole varmistettu.</p> <p>Yhdistelmää on käytettävä varoen ja munuaisten toiminta on tutkittava usein (ks. kohta 4.4).</p>
--	---	---

Sofosbuviiiri (400 mg q.d.) + Efavirentsi/Emtrisitabiini/ Tenofoviiridisoprosiili (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviiiri: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirentsi: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtrisitabiini: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviiri: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Annosta ei tarvitse muuttaa.
---	--	------------------------------

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

²Sofosbuviiirin tärkein verenkierron oleva metaboliitti.

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

Muiden lääkevalmisteiden kanssa suoritettavat tutkimukset

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

Tenofoviiridisoprosiili tulee nauttia ruuan kanssa, koska ruoka nostaa tenofoviirin hyötyosuutta (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imeytys

Raskaus

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

Kirjallisuudessa on osoitettu, että altistuminen tenofoviiridisoprosiilille kolmannen raskauskolmanneksen aikana pienentää äidiltä saadun HBV-tartunnan riskiä imeväiselle, jos äidille annetaan tenofoviiridisoprosiilia sen lisäksi, että imeväiselle annetaan B-hepatiittimmunoglobuliinia ja B-hepatiittirokote.

Kolmessa kontrolloidussa kliinisessä tutkimuksessa kaikkiaan 327:lle raskaana olevalle naiselle, joilla oli krooninen HBV-infektio, annettiin tenofoviiridisoprosiilia (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 Ictady-valmistetta ei pidä käyttää imetyksen aikana.

Pääsääntöisesti on suositeltavaa, etteivät HIV- ja HBV-tartunnan saaneet äidit imetä lapsiaan, jotta välttäisiin HIV:n ja HBV:n lapsen tarttumiselta.

Hedelmällisyys

Tenofoviirisoprosiilin vaikutuksesta hedelmällisyyteen on rajallisesti kliinistä tietoa. Eläinkokeissa ei ole havaittu tenofoviirisoprosiilin haitallisia vaikutuksia hedelmällisyyteen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Lääkkeen vaikutusta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tutkittu. Potilaille tulee kuitenkin kertoa, että huumausta on raportoitu tenofoviirisoprosiilihoidon aikana.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenvedo turvallisuusprofiilista

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

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

Hepatiitti B: Arviolta neljänneksellä potilaista voidaan odottaa haittavaikutuksia hoidettaessa tenofoviirisoprosiililla; näistä haittavaikutuksista suurin osa on lieviä. HBV-infektiopotilailla tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa yleisimmin esiintyvä tenofoviirisoprosiilin 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 tenofoviirisoprosiilin osalta perustuu kliinisistä tutkimuksista ja markkinoille tulon jälkeisistä kokemuksista saatuihin turvallisuustietoihin. Kaikki haittavaikutukset esitetään taulukossa 2.

HIV-1:tä koskevat kliiniset tutkimukset: HIV-1:tä koskevien kliinisten tutkimustietojen mukaisten haittavaikutusten arviointi perustuu kokemuksiin kahdesta tutkimuksesta 653 aiemmin hoidetulla aikuispotilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviirisoprosiilia (n = 443) tai lumelääkettä (n = 210) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkevalmisteiden kanssa 24 viikon ajan ja myös vertailevasta, kontrolloidusta kaksoissokkotutkimuksesta, jossa 600 aiemmin hoitamaton aikuispotilasta sai 144 viikon ajan tenofoviirisoprosiilia 245 mg (n = 299) tai stavudiinia (n = 301) yhdessä lamivudiinin ja efavirensin 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 viikon ajan 245 mg tenofoviiridisoproksiilia päivittäin (n = 426) tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia päivittäin (n = 215). 384 viikon jatkuvan hoidon aikana havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaisia tenofoviiridisoproksiilin turvallisuusprofiilin kanssa. Ensimmäisten neljän hoitoviikon jälkeen munuaisten toiminnan ensivaiheen lasku oli noin -4,9 ml/min (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) tai -3,9 ml/min/1,73 m² [käytettäessä MDRD-kaavaa (modification of diet in renal disease)], minkä jälkeen tenofoviiridisoproksiililla hoidetuilla potilailla ilmoitettu munuaisten toiminnan vuosittaisen heikkenemisen nopeus lähtötason jälkeen oli -1,41 ml/min vuodessa (käytettäessä Cockcroft-Gaultin kaavaa) ja -0,74 ml/min/1,73 m² vuodessa (käytettäessä MDRD-kaavaa).

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

Tenofoviiridisoproksiiliryhmässä 7 % potilaista keskeytti hoidon jonkin haittavaikutuksen vuoksi; 9 %:lla potilaista esiintyi vahvistettu seerumin kreatiniinin kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaattipitoisuus < 2 mg/dl viikolla 48. Yhdistettyjen tenofoviiria sisältänyttä hoitoa saaneiden potilasryhmien ja entekaviiriryhmän tulosten välillä ei ollut merkittäviä tilastollisia eroja. 168 viikon jälkeen 16 %:lla (7/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista, 4 %:lla (2/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneista potilaista ja 14 %:lla (3/22) entekaviiriryhmän potilaista ilmeni hoidon epäonnistuminen siedettävyyden osalta. 13 %:lla (6/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista, 13 %:lla (6/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneista potilaista ja 9 %:lla (2/22) entekaviiriryhmän potilaista ilmeni seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

Viikolla 168 potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus, kuolleisuus oli 13 % (6/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, 11 % (5/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden ryhmässä ja 14 % (3/22) entekaviiriryhmässä. Hepatosellulaarisen karsinooman esiintyvyys oli 18 % (8/45) tenofoviiridisoproksiiliryhmässä, 7 % (3/45) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneiden 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 kaksoissokkoutetussa tutkimuksessa (GS-US-174-0121), jossa 280 lamivudiinille resistenttiä potilasta sai tenofoviirihoitoa (n = 141) tai emtrisitabiini/tenofoviiridisoproksiilihoitoa (n = 139) 240 viikon ajan, ei todettu uusia tenofoviiridisoproksiiliin liittyviä haittavaikutuksia.

Haittavaikutukset, joiden epäillään (ainakin mahdollisesti) liittyvän hoitoon, on lueteltu seuraavassa taulukossa elinjärjestelmien ja esiintyvyyden mukaan. Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Esiintyvyydet on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen (>1/10), yleinen (>1/100, <1/10), melko harvinainen (>1/1 000, <1/100) ja harvinainen (>1/10 000, <1/1 000).

Taulukko 2: Taulukkomuotoinen yhteenveto kliinisistä tutkimuksista saatuja ja markkinoille tulon jälkeen kertyneen kokemuksen perusteella tenofoviiridisoproksiiliin liitte tyisiä haittavaikutuksista

Esiintymistiheys	Tenofoviiridisoproksiili
<i>Aineenvaihdunta ja ravitsemus:</i>	

Hyvin yleiset:	Hypofosfatemia ¹
Melko harvinaiset:	Hypokalemia ¹
Harvinaiset:	Maitohappoasidoosi
<i>Hermosto:</i>	
Hyvin yleiset:	Huimaus
Yleiset:	Päänsärky
<i>Ruoansulatuselimistö:</i>	
Hyvin yleiset:	Ripuli, oksentelu, pahoinvointi
Yleiset:	Vatsakivut, vatsan turvotus, ilmavaivat
Melko harvinaiset:	Haimatulehdus
<i>Maksa ja sappi:</i>	
Yleiset:	Kohonneet transaminaasiarvot
Harvinaiset:	Maksan steatoosi, hepatiitti
<i>Iho ja ihonalainen kudokset:</i>	
Hyvin yleiset:	Ihottuma
Harvinaiset:	Angioedeema
<i>Luusto, lihakset ja sidekudos:</i>	
Melko harvinaiset:	Rabdomyolyysi ¹ , lihasheikkous ¹
Harvinaiset:	Osteomalasia (joka ilmenee luustokipuna ja on harvoissa tapauksissa myötävaikuttamassa murtumien syntyyn) ^{1,2} , myopatia ¹
<i>Munuaiset ja virtsatie:</i>	
Melko harvinaiset:	Kohonnut kreatiniiniarvo, proksimaalinen tubulopatia (mukaan lukien Fanconin oireyhtymä)
Harvinaiset:	Akuutti munuaisten vajaatoiminta, munuaisten vajaatoiminta, akuutti tubulusnekroosi, nefriitti (mukaan lukien akuutti interstitiaalinen nefriitti) ² , nefrogeeninen diabetes insipidus
<i>Yleisireet ja antopaikassa todettavat haitat:</i>	
Hyvin yleiset:	Voimattomuus
Yleiset:	Väsymys

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

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

Valittujen haittavaikutusten kuvaus

HIV-1 ja hepatiitti B:

Munuaisten vajaatoiminta

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 käytön lopettamisen jälkeen. Joillakin potilailla kreatiinipuhdistuman aleneminen ei kuitenkaan korjautunut kokonaan tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisesta huolimatta. Potilailla, joilla on heikentyneen munuaisten toiminnan riski (kuten potilaat, joilla on lähtötasossa munuaisten toimintaan liittyviä riskitekijöitä, pitkälle edennyt HIV-infektio, tai potilaat, jotka saavat samanaikaisesti muita nefrotoksisia lääkevalmisteita), on suurempi riski munuaisten toiminnan puutteelliselle korjaantumiseksi tenofoviiridisoproksiilihoidon lopettamisesta huolimatta (ks. kohta 4.4).

Maitohappoasidoosi

Maitohappoasidoositapauksia on raportoitu käytettäessä tenofoviiridisoproksiilia yksinään tai yhdistelmänä muiden antiretroviraalisten lääkkeiden kanssa. Potilailla, joilla on altistavia tekijöitä, kuten potilailla, joilla on dekompensoitu maksasairaus, tai potilailla, jotka saavat

samanaikaisesti maitohappoasidoosia tunnetusti indusoivia lääkkeitä, on suurentunut vaikean, myös kuolemaan johtavan, maitohappoasidoosin riski tenofoviiridisoproksiilihoidon aikana.

HIV-1:

Metaboliset parametrit

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

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

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

Osteonekroosi

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

Hepatiitti B:

Hepatiitin paheneminen hoidon aikana

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

Hepatiitin paheneminen hoidon lopettamisen jälkeen

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

Pediatriset potilaat

HIV-1

Haittavaikutusten arviointi perustuu kahteen satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimukset GS-US-104-0321 ja GS-US-104-0352), jotka suoritettiin 184:llä HIV-1-tartunnan saaneella pediatrisella potilaalla (2 - <18-vuotiaita). Näitä potilaita hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 93) tai lumelääkkeellä/aktiivisella vertailuvalmisteella (n = 91) yhdessä muiden antiretroviraalisten lääkeaineiden kanssa 48 viikon ajan (ks. kohta 5.1).

Tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneilla pediatrisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat samanlaisia kuin aikuisille tehdyissä tenofoviiridisoproksiilia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa havaitut haittavaikutukset (ks. kohta 4.8 *Haittavaikutustaulukko* ja kohta 5.1).

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

GS-US-104-0352-tutkimuksessa kahdeksan pediatrisen potilaan 89:stä (9,0 %), jotka saivat tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiilihoidon mediaanikesto 331 viikkoa), tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon. Seitsemällä potilaalla

arvioitu glomerulussuodosnopeus (GFR) oli välillä 70 - 90 ml/min/1,73 m². Heistä kahden arvioitu GFR laski kliinisesti merkittävästi, mutta parani jälleen tenofoviirisoprosiilihoidon 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 tenofoviirisoprosiilia (n = 52) tai lumelääkettä (n = 54) 72 viikon ajan, sekä satunnaistettuun tutkimukseen (tutkimus GS-US-174-0144), joka suoritettiin 89:llä potilaalla (2 - < 12-vuotiaita), joilla oli krooninen hepatiitti B ja jotka saivat tenofoviirisoprosiilia (n = 60) tai lumelääkettä (n = 29) 48 viikon ajan. Tenofoviirisoprosiilihoitoa saaneilla pediatriisilla potilailla havaitut haittavaikutukset olivat yhdenmukaiset aikuisilla tehdyissä kliinisissä tenofoviirisoprosiilitutkimuksissa havaittujen haittavaikutusten kanssa (ks. kohdat 4.8 *Haittavaikutustaulukko* ja 5.1).

BMD-arvon laskua on ilmoitettu HBV-tartunnan saaneilla 2 - < 18-vuotiailla pediatriisilla potilailla. Tenofoviirisoprosiilia saaneilla henkilöillä BMD Z -pisteet olivat matalammat kuin lumelääkettä saaneilla henkilöillä (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Muut erityispotilasryhmät

Iäkkäät potilaat

Tenofoviirisoprosiilia ei ole tutkittu yli 65-vuotiailla potilailla. Iäkkäillä potilailla munuaisten toiminta on suuremmalla todennäköisyydellä heikentynyt. Näin ollen varovaisuuteen on syytä hoidettaessa iäkkäitä potilaita tenofoviirisoprosiililla (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joilla on munuaisten vajaatoiminta

Koska tenofoviirisoprosiili saattaa aiheuttaa munuaistoksisuutta, munuaisten toiminnan tarkkaa seuraamista suositellaan kaikille tenofoviirilla hoidettaville aikuispotilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Tenofoviirisoprosiilin käyttöä ei suositella pediatriisille potilaille, joilla on heikentynyt munuaisten toiminta (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle: www-sivusto: www.fimea.fi tai 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 on 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

Tenofoviirisoprosiili on tenofoviirisoprosiilin esiasteen suola. Tenofoviirisoprosiili 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 mononukleaarissa soluissa (PBMC:t). Tenofoviiridifosfaatti estää HIV-1-käänteiskopioijaentsyymiä ja HBV-polymeraasia kilpailemalla suoraan sitoutumisesta luonnollisten deoksiribonukleotidisubstraattien kanssa ja sulaututtuaan DNA:han päättämällä DNA-ketjun. Tenofoviiridifosfaatti on solupolymeraasien α , β ja γ heikko estäjä. Enintään 300 $\mu\text{mol/Ln}$ pitoisuuksina tenofoviiri ei ole myöskään osoittanut vaikuttavan millään tavalla mitokondrio-DNA:n synteesiin tai maitohapon tuotantoon *in vitro* -analyseissä.

HIV:tä koskevat tiedot

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

Resistenssi: HIV-1-kantoja, joiden herkkyys tenofoviirille on alentunut ja joissa esiintyy K65R-mutaatio käänteiskopioijaentsyymissä, on valikoitunut *in vitro* ja joissakin potilaissa (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Tenofoviirisoprosiilia tulee välttää potilailla, joita on hoidettu antiretroviraalisilla lääkeaineilla 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 tenofoviirisoprosiilin 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 tenofoviirisoprosiilille oli heikentynyt.

Kliininen teho ja turvallisuus

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

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

Viikolla 24 aikapainotettu keskimääräinen muutos lähtötasosta \log_{10} plasma HIV-1 RNA -tasoissa (DAVG₂₄) oli -0,03 \log_{10} kopiota/ml lumelääkettä ja -0,61 \log_{10} kopiota/ml 245 mg tenofoviiridisoprosiilia saaneilla (p < 0,0001). Tilastollisesti merkittävä ero tenofoviiridisoprosiilin 245 mg hyväksi todettiin aikapainotetussa keskimääräisessä muutoksessa lähtötasosta viikolla 24 (DAVG₂₄) CD4-solumäärissä (+13 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä verrattuna -11 solua/mm³ lumelääkeryhmässä, p-arvo = 0,0008). Tenofoviiridisoprosiilin antiviraalinen vaste säilyi 48 viikkoa (DAVG₄₈ oli -0,57 \log_{10} kopiota/ml, potilaiden osuus, joilla HIV-1 RNA oli alle 400 tai 50 kopiota/ml, oli 41 % ja 18 % vastaavasti). Kahdeksalla (2 %) potilaalla, jotka olivat saaneet tenofoviiridisoprosiilia 245 mg, kehittyi K65R-mutaatio ensimmäisen 48 viikon aikana.

Tutkimus GS-99-903:n 144 viikkoa kestäneessä kaksoissokkoutetussa, aktiivinekontrolloidussa vaiheessa verrattiin lamivudiiniin ja efavirentsiin yhdistetyn tenofoviiridisoprosiilin 245 mg tehoa ja turvallisuutta stavudiiniin HIV-1-tartunnan saaneilla aikuispotilailla, joita ei ole hoidettu antiretroviraalisilla lääkineillä. Lähtötason CD4-solumäärien keskiarvo oli 279 solua/mm³, plasman HIV-1 RNA -keskiarvo oli 4,91 \log_{10} kopiota/ml, 19 %:lla potilaista oli oireileva HIV-1-infektio ja 18 %:lla oli AIDS. Potilaat stratifioitiin lähtötason HIV-1 RNA:n ja CD4-arvon mukaan. 43 %:lla potilaista lähtötason viruskuormat olivat >100 000 kopiota/ml ja 39 %:lla CD4-solumäärät olivat <200 solua/ml.

ITT-analyysin mukaan (puuttuvat tiedot tai antiretroviraalisen lääkityksen vaihto toiseen tulkittiin epäonnistumisiksi) HIV-1 RNA -taso jäi alle 400 kopion/ml 80 %:lla, ja alle 50 kopion/ml 76 %:lla tenofoviiridisoprosiilia (245 mg:n annoksin) saaneista potilaista viikolla 48. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 84 % ja 80 %. 144. viikolla HIV-1 RNA -taso jäi alle 400 kopion/ml 71 %:lla, ja alle 50 kopion/ml 68 %:lla tenofoviiridisoprosiilia (245 mg:n annoksin) saaneista potilaista. Stavudiiniryhmässä vastaavat luvut olivat 64 % ja 63 %.

Keskimääräinen muutos lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoissa 48. hoitoviikolla oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,09 \log_{10} kopiota/ml ja +169 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,09 \log_{10} kopiota/ml ja +167 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). 144. hoitoviikolla keskimääräinen muutos lähtötasosta oli sama kummassakin hoitoryhmässä (-3,07 \log_{10} kopiota/ml ja +263 solua/mm³ tenofoviiridisoprosiili 245 mg -ryhmässä ja -3,03 \log_{10} kopiota/ml ja +283 solua/mm³ stavudiiniryhmässä). Vakaa vaste tenofoviiridisoprosiili 245 mg:lle todettiin lähtötason HIV-1 RNA- ja CD4-arvoista riippumatta.

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

HBV:tä koskevat tiedot

Antiviraalinen aktiivisuus HBV:tä vastaan in vitro: Tenofoviirin antiviraalista aktiivisuutta HBV:tä vastaan arvioitiin HepG2 2.2.15 -solulinjan avulla *in vitro*. Tenofoviirin EC₅₀ -arvo oli 0,14 - 1,5 $\mu\text{mol/l}$, ja CC₅₀ (50 %:lle sytotoksinen pitoisuus) >100 $\mu\text{mol/l}$.

Resistenssi: HBV:n mutaatioita, joihin liittyy tenofoviiridisoprosiiliresistenssi ei todettu (ks. Kliininen teho ja turvallisuus). Solupohjaisissa määrittelyissä HBV-kannat, jotka ilmensivät lamivudiini- ja telbivudiiniresistenssiin liittyviä rtV173L-, rtL180M- ja rtM204I/V-mutaatioita, osoittivat 0,7 - 3,4-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin tyyppin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät entekaviiriresistenssiin liittyviä rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- ja rtM250V-mutaatioita, osoittivat 0,6 - 6,9-kertaista herkkyttä tenofoviirille villin

tyypin virukseen verrattuna. HBV-kannat, jotka ilmensivät adefoviiriresistenssiin liittyviä rtA181V- ja rtN236T-mutaatioita, osoittivat 2,9 - 10-kertaista herkkyyttä tenofoviirille villin tyypin virukseen verrattuna. rtA181T-mutaatiota sisältävät virukset säilyivät herkinä tenofoviirille EC₅₀ -arvojen ollessa 1,5-kertaiset villin tyypin virukseen verrattuna.

Kliininen teho ja turvallisuus

Tenofoviiridisoproksiilin 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 potilaisiin kuuluivat ne, jotka olivat aiemmin hoitamattomia, aiemmin lamivudiinilla hoidettuja, aiemmin adefoviiridipivoksiililla hoidettuja, sekä potilaat, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Hyötyä on osoitettu myös histologisen vasteen perusteella potilailla, joilla oli sairaus ilman vajaatoimintaa.

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

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

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

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

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

Parametri	Tutkimus 174-0102 (HBeAg-negatiivinen)		Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)	
	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg n = 250	Adefoviiridipivoksiili 10 mg n = 125	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg n = 176	Adefoviiridipivoksiili 10 mg n = 90
Täydellinen hoitovaste (%)^a	71*	49	67*	12
Histologia Histologinen vaste (%) ^b	72	69	74	68
HBV DNA:n vähenemisen mediaani lähtötasosta^c (log ₁₀ kopiota/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7

HBVDNA (%) <400 kopiota/ml (<69 IU/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologia (%) HBeAg- häviäminen/serokonversio	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg- häviäminen/serokonversio	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-arvo verrattuna adefoviiridipivoksiili <0,05.

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

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

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

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

n/a = ei oleellinen.

Tenofoviirisoprosiiliryhmässä merkittävästi suuremmalla osuudella potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa (<169 kopiota/ml [<29 IU/ml]; Roche Cobas Taqman HBV -määrittämisen kvantifointiraja) 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 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 potilasta 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 tenofoviirisoprosiilia tai 10 mg adefoviiridipivoksiilia) ja siirtyivät sen jälkeen ilman hoidon keskeytystä avoimeen tenofoviirisoprosiilihoitoon. 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 tenofoviirisoprosiilihoitoa (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 ^a	Tenofoviirisoprosiili 245 mg n = 250	10 mg:n adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg:n tenofoviirisoprosiiliin n = 125

Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^t	192 ⁿ	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBVDNA (%) <400 kopiota/ml (<69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologia (%)												
HBeAg- häviäminen/ serokonversio	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg- häviäminen/ serokonversio	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

^b 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^e 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^g 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

^h 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

ⁱ 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^j 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^l 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

^m 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^o 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

n/a = ei oleellinen.

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

Tutkimus 174-0103 (HBeAg-positiivinen)												
Parametri ^a	Tenofoviiridisoproksiili 245 mg n = 176						10 mg:n adefoviiridipivoksiilista siirtyminen 245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliin n = 90					
Viikko	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^t	192 ⁿ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^o
HBVDNA (%)	76	72	68	64	61	56	74	74	72	66	65	61

<400 kopiota/ml (<69 IU/ml)												
ALAT (%) Normalisoitunut ALAT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologia (%)												
HBeAg- häviäminen/ serokonversio	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg- häviäminen/ serokonversio	5/4	8/6 ^e	11/8 ^e	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

^b 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 48 viikon avoin hoito.

^c 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 48 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^e 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 96 viikon avoin hoito.

^f 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 96 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^h 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 144 viikon avoin hoito.

ⁱ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 144 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^j 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 192 viikon avoin hoito.

^k 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

^m 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 240 viikon avoin hoito.

ⁿ 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 240 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

^o 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa tenofoviiridisoproksiililla, jota seurasi 336 viikon avoin hoito.

^p 48 viikkoa kaksoissokkohoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi 336 viikkoa avointa hoitoa tenofoviiridisoproksiililla.

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

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

	Tutkimus 174-0102	Tutkimus 174-0103
--	--------------------------	--------------------------

	(HBeAg-negatiivinen)		(HBeAg-positiivinen)	
	Tenofoviirisop roksiili 245 mg n = 250 ^c	10 mg:n adefoviiridipivoksi ilista siirtyminen 245 mg:n tenofoviirisopro ksiiliin n = 125 ^d	Tenofoviirisop roksiili 245 mg n = 176 ^c	10 mg:n adefoviiridipivoksi ilista siirtyminen 245 mg:n tenofoviirisopro ksiiliin n = 90 ^d
Histologinen vaste ^{a, b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

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

^c 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa tenofoviirisoproksiililla, jota seurasi enintään 192 viikon avoin hoito.

^d 48 viikkoa kaksoisokkoahoitoa adefoviiridipivoksiililla, jota seurasi enintään 192 viikkoa avointa hoitoa tenofoviirisoproksiililla.

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

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

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

245 mg:n tenofoviirisoproksiiliannosten tai 245 mg:n tenofoviirisoproksiiliannosten ja 200 mg:n emtrisitabiiniannosten yhdistelmän tehoa ja turvallisuutta on tutkittu satunnaistetussa kaksoisokkotutkimuksessa (tutkimus GS-US-174-0106) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla aikuispotilailla, joilla oli jatkuva viremia (HBV DNA ≥ 1 000 kopiota/ml) heidän saadessaan adefoviiridipivoksiilia 10 mg:n annoksin yli 24 viikon ajan. Lähtötilanteessa tenofoviirisoproksiiliryhmään satunnaistetuista potilaista 57 % oli aikaisemmin saanut lamivudiinihoitoa, kun emtrisitabiini- ja tenofoviirisoproksiilihoitoryhmään satunnaistetuista potilaista 60 % oli sitä saanut. Kaiken kaikkiaan viikolla 24 tenofoviirisoproksiilihoitoa saaneista potilaista 66 %:lla (35/53) HBV DNA oli <400 kopiota/ml (<69 IU/ml), kun emtrisitabiinilla ja tenofoviirisoproksiililla hoidetuilla potilailla vastaava osuus oli 69 % (36/52) (p = 0,672). Lisäksi 55 %:lla (29/53) tenofoviirisoproksiililla hoidetuista potilaista HBV DNA -tasoa ei ollut havaittavissa [<169 kopiota/ml (<29 IU/ml); Roche Cobas TaqMan HBV -määrityksen kvantitointiraja], kun emtrisitabiinilla ja tenofoviirisoproksiililla 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 tenofoviirisoproksiililla. Pitkäaikaisia tutkimuksia emtrisitabiinilla ja tenofoviirisoproksiililla suoritetun kaksoishoidon hyödyn/riskin arvioimiseksi potilailla, joilla on vain HBV-infektio, on meneillään.

Kokemus potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus 48. viikolla (tutkimus GS-US-174-0108) Tutkimus GS-US-174-0108 oli satunnaistettu, kaksoisokkotettu, aktiivinekontrolloitu tutkimus, jossa verrattiin tenofoviirisoproksiiliin (n = 45), emtrisitabiinin ja tenofoviirisoproksiilin yhdistelmän (n = 45) sekä entekaviirin (n = 22) turvallisuutta ja tehoa potilailla, joilla oli dekompensoitu maksasairaus. Tenofoviirisoproksiiliryhmässä potilaiden

CPT-pisteiden keskiarvo oli 7,2, HBV DNA:n keskiarvo oli 5,8 log₁₀ kopiota/ml ja seerumin ALAT:in keskiarvo oli 61 U/l lähtötasossa. Potilaista 42 % (19/45) oli aikaisemmin hoidettu vähintään kuusi kuukautta lamivudiinilla, 20 % (9/45) oli aikaisemmin hoidettu adefoviiridipivoksiililla, ja 9:llä 45 potilaasta (20 %) oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa. Muut ensisijaiset turvallisuuteen liittyvät päätetapahtumat olivat tutkimukseen osallistumisen keskeyttäminen jonkin haittavaikutuksen vuoksi ja seerumin kreatiniinin vahvistettu kohoaminen $\geq 0,5$ mg/dl tai vahvistettu seerumin fosfaatti < 2 mg/dl.

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

Kaiken kaikkiaan tästä tutkimuksesta saadut tiedot ovat liian rajalliset, jotta voitaisiin tehdä ratkaisevia johtopäätöksiä emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitosta verrattuna tenofoviiridisoproksiilihoitoon (ks. alla oleva taulukko 7).

Taulukko 7: Turvallisuus- ja tehoparametrit dekompensoituilla potilailla viikolla 48

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

Keskiarvon muutos lähtötasosta MELD-pisteilyksessä	-1,8	-2,3	-2,6
---	------	------	------

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

^b p-arvo verrattaessa yhdistettyjä tenofoviiria 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 saaneista potilaista, 76 % (28/37) emtrisitabiinia ja tenofoviiridisoproksiilia saaneista potilaista ja 52 % (11/21) entekaviiria saaneista potilaista saavutti viikolla 168 HBV DNA -arvon <400 kopiota/ml.

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

245 mg:n tenofoviiridisoproksiiliannosten tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa kaksoissokkotutkimuksessa (GS-US-174-0121) HBeAg-positiivisilla ja HBeAg-negatiivisilla potilailla (n = 280), joilla oli maksasairaus ilman vajaatoimintaa, viremia (HBV DNA \geq 1 000 IU/ml) ja genotyypistä näyttöä lamivudiiniresistenssistä (rtM204I/V +/- rtL180M). Vain viidellä potilaalla oli adefoviiriresistenssimutaatioita lähtötasossa.

Tenofoviiridisoproksiilihoitoon satunnaistettiin 141 aikuista henkilöä ja emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmään 139 aikuista henkilöä. Lähtötason demografiset tiedot olivat molemmissa ryhmissä samanlaiset: lähtötasossa 52,5 % henkilöistä oli HBeAg-negatiivisia, 47,5 % oli HBeAg-positiivisia, HBV DNA:n keskiarvo oli 6,5 log₁₀ kopiota/ml ja ALAT:in keskiarvo oli 79 U/l.

240 hoitoviikon jälkeen 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 tenofoviiridisoproksiilihoitoon 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 henkilöä 65:stä (25 %) koki HBeAg:n häviämisen ja 8 henkilöllä 65:sta (12 %) ilmeni anti-HBe-serokonversio viikkoon 240 mennessä. HBeAg-positiivisilla henkilöllä, jotka oli satunnaistettu emtrisitabiini- ja tenofoviiridisoproksiiliryhmään, 13 henkilöllä 68:sta (19 %) esiintyi HBeAg:n häviäminen ja 7 henkilöllä 68:sta (10 %) ilmeni 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 jotka sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoproksiililla, selvitettiin HBV-polymeraasin mahdolliset genotyypin muutokset lähtötasosta. Genotyypin arvioinnit viikoilla 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, osoittivat, ettei tenofoviiridisoproksiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoproksiiliresistenssiä aiheuttavia 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 adefoviiridipivoksililla ja jotka sitten vaihtoivat avoimeen hoitoon tenofoviiridisoproksiililla, selvitettiin HBV-polymeraasin mahdolliset genotyypin muutokset lähtötasosta. Genotyypin arvioinnit viikoilla 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, osoittivat, ettei

tenofoviiridisoproksiilimonoterapian aikana kehittynyt tenofoviiridisoproksiiliresistenssiä aiheuttavia mutaatioita.

Tutkimuksessa GS-US-174-0108 yhteensä 45 potilasta (mukaan lukien yhdeksän potilasta, joilla oli lamivudiini- ja/tai adefoviiridipivoksiiliresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai tenofoviiridisoproksiilia enintään 168 viikon ajan. Genotyyppitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidonajasta HBV-isolaateista oli saatavana 6:lle 8:sta potilaasta, joiden HBV DNA oli >400 kopiota/ml viikolla 48. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiä aiheuttavia aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näistä isolaateista. Genotyyppianalyysi suoritettiin tenofoviiridisoproksiilihaarassa viidelle henkilölle viikon 48 jälkeen. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiä aiheuttavia aminohappojen substituutioita ei havaittu yhdelläkään näistä henkilöistä.

Tutkimuksessa GS-US-174-0121 yhteensä 141 potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssisubstituutioita lähtötasossa, sai tenofoviiridisoproksiilia enintään 240 viikon ajan. Yhteensä tutkimuksessa oli 4 potilasta, joilla esiintyi vireeminen episodi (HBV DNA oli >400 kopiota/ml) viimeisenä tenofoviiridisoproksiilifumaraatin saamisajankohtana. Sekvenssitietoja parittaisesta lähtötasosta ja hoidonajasta HBV-isolaateista oli kyseisillä potilailla saatavana 2:lta henkilöltä 4:stä. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiä aiheuttavia aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näistä isolaateista.

Pediatriassa tutkimuksessa (GS-US-174-0115) yhteensä 52 potilasta (mukaan lukien kuusi potilasta, joilla oli lamivudiiniresistenssimutaatioita lähtötasossa) sai aluksi sokkoutetusti tenofoviiridisoproksiilia enintään 72 viikon ajan, minkä jälkeen 51/52 potilaasta siirtyi saamaan avoimesti tenofoviiridisoproksiilia (tenofoviiridisoproksiili-tenofoviiridisoproksiiliryhmä). 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 lumelääkehoitoa 72 viikon ajan, minkä jälkeen 52/54 potilasta sai tenofoviiridisoproksiilia (PLB-tenofoviiridisoproksiiliryhmä). Kaikilta tämän ryhmän potilailta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml viikolla 96 (n = 17), viikolla 144 (n = 7) ja viikolla 192 (n = 8), arvioitiin genotyyppi. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiä aiheuttavia aminohappojen substituutioita ei tunnistettu näistä isolaateista.

Pediatriassa tutkimuksessa (GS-US-174-0144) oli saatavana genotyyppitietoja parittaisista HBV-isolaateista lähtötasossa ja hoidon aikana 9:lle 10:stä tenofoviiridisoproksiilihoitoa saaneesta potilaasta, joiden HBV DNA oli > 400 kopiota/ml. Tenofoviiridisoproksiiliresistenssiin liittyviä aminohappojen substituutioita ei havaittu näissä isolaateissa viikolla 48.

Pediatriiset potilaat

HIV-1: Tutkimuksessa GS-US-104-0321 yhteensä 87:ää HIV-1-tartunnan saanutta 12 - <18-vuotiasta aiemmin hoidettua potilasta hoidettiin tenofoviiridisoproksiililla (n = 45) tai lumelääkkeellä (n = 42) yhdessä optimoidun ylläpito-hoidon kanssa 48 viikon ajan. Tutkimuksen rajoitusten vuoksi tenofoviiridisoproksiilin hyötyä lumelääkkeeseen verrattuna ei voitu osoittaa plasman HIV-1 RNA -pitoisuuksien perusteella viikolla 24. Nuorten osalta hyötyä kuitenkin odotetaan olevan aikuisista potilaista kertyneiden tietojen ekstrapolaation ja farmakokineettisten vertailutietojen (ks. kohta 5.2) perusteella.

Potilailla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa tai lumelääkettä, 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 tenofoviiridisoproksiili- ja vastaavasti lumelääkeryhmän osalta. BMD:n lisääntyminen oli keskimääräisesti pienempi tenofoviiridisoproksiiliryhmässä kuin lumelääkeryhmässä. Viikolla 48 kuudella

tenofoviiridisoproksiiliryhmän nuorella ja yhdellä lumelääkeryhmän nuorella todettiin merkittävää lannerangan BMD:n alenemista (määriteltynä >4 %:n alenemana). 28 potilaalla, jotka saivat tenofoviiridisoproksiilihoitoa 96 viikon ajan, BMD Z -pistemäärät laskivat lannerangan osalta -0,341 verran ja koko kehon osalta -0,458 verran.

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

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

Tutkimuksessa GS-US-104-0352 kahdeksan 89:stä (9,0 %) tenofoviiridisoproksiilia saaneen pediatriisen potilaan tutkimuslääkehoito keskeytettiin munuaisiin kohdistuvien haittavaikutusten vuoksi. Viidellä tutkittavalla (5,6 %) ilmeni laboratoriolöydöksiä, jotka kliinisesti viittasivat proksimaaliseen tubulopatiaan. Heistä neljä keskeytti tenofoviiridisoproksiilihoidon (tenofoviiridisoproksiilialtistuksen mediaani oli 331 viikkoa).

Krooninen hepatiitti B: Tutkimuksessa GS-US-174-0115 yhteensä 106 HBeAg-negatiivista ja HBeAg-positiivista potilasta, jotka olivat 12 - <18-vuotiaita ja joilla oli krooninen HBV-infektio [HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, kohonnut seerumin ALAT (≥ 2 x yli normaalin ylärajan) tai joilla oli edellisten 24 kuukauden aikana ollut kohonneita seerumin ALAT-tasojia], saivat 245 mg tenofoviiridisoproksiilia (n = 52) tai lumelääkettä (n = 54) 72 viikon ajan. Potilaiden oli oltava tenofoviiridisoproksiililla aiemmin hoitamattomia, mutta he olivat voineet saada interferonipohjaisia hoitoja (>6 kuukautta ennen seulontaa) tai mitä tahansa muuta tenofoviiridisoproksiilia sisältämätöntä, suun kautta otettavaa anti-HBV-nukleosidi-/nukleotidihoitoa (>16 viikkoa ennen seulontaa). Viikolla 72 yhteensä 88 %:lla (46/52) tenofoviiridisoproksiilihoitoryhmän potilaista ja 0 %:lla (0/54) lumelääkeryhmän potilaista HBV DNA oli <400 kopiota/ml. 74 %:lla (26/35) tenofoviiridisoproksiiliryhmän potilaista oli normalisoitunut ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 31 %:iin lumelääkeryhmän potilailla (13/42). Vaste tenofoviiridisoproksiilihoitoon oli vertailukelpoinen nukleosidi-/nukleotidirakenteisilla käänteiskopioijaensyymien estäjillä aiemmin hoitamattomilla (n = 20) ja nukleosidi-/nukleotidirakenteisilla käänteiskopioijaensyymien estäjillä aiemmin hoidetuilla (n = 32) potilailla, mukaan lukien lamivudiiniresistentit potilaat (n = 6). 95 % nukleosidi-/nukleotidirakenteisilla käänteiskopioijaensyymien estäjillä aiemmin hoitamattomista potilaista,

84 % nukleosidi-/nukleotidirakenteisilla käänteiskopioijaentsyymineistäjillä aiemmin hoidetuista potilaista ja 83 % lamivudiiniresistenteistä potilaista saavutti HBV DNA -tason <400 kopiota/ml viikolla 72. 31 potilasta 32:sta nukleosidi-/nukleotidirakenteisilla käänteiskopioijaentsyymineistäjillä aiemmin hoidetuista potilaista oli aikaisemmin hoidettu lamivudiinilla. Viikolla 72 96 %:lla (27/28) tenofoviirisoprosiilihoitoryhmän immuuniaktiivisista potilaista (HBV DNA $\geq 10^5$ kopiota/ml, seerumin ALAT >1,5 x yli normaalin ylärajan) ja 0 %:lla (0/32) lumelääkeryhmän potilaista HBV DNA oli <400 kopiota/ml. 75 %:lla (21/28) tenofoviirisoprosiiliryhmän immuuniaktiivisista potilaista oli normaali ALAT-arvo viikolla 72 verrattuna 34 %:iin (11/32) lumelääkeryhmän potilaista.

72 viikkoa kestäneen sokkoutetun satunnaistetun hoidon jälkeen jokainen tutkittava sai siirtyä avoimeen tenofoviirisoprosiilihoitoon viikkoon 192 asti. Viikon 72 jälkeen virologinen suppressio säilyi tutkittavilla, jotka saivat kaksoissokkoutettua tenofoviirisoprosiilia ja sen jälkeen avoimesti tenofoviirisoprosiilia (tenofoviirisoprosiili-tenofoviirisoprosiiliryhmä): 86,5 %:lla (45/52) tenofoviirisoprosiili-tenofoviirisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Kaksoissokkoutetun vaiheen aikana lumelääkettä saaneista tutkittavista niiden tutkittavien osuus, joiden HBV DNA oli < 400 kopiota/ml, suureni jyrkästi sen jälkeen, kun he alkoivat saada avointa tenofoviirisoprosiilihoitoa (PLB-tenofoviirisoprosiiliryhmä): 74,1 %:lla (40/54) PLB-tenofoviirisoprosiiliryhmän tutkittavista HBV DNA oli < 400 kopiota/ml viikolla 192. Tenofoviirisoprosiili-tenofoviirisoprosiiliryhmässä 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 tenofoviirisoprosiili-tenofoviirisoprosiiliryhmässä (37,5 %) ja PLB-tenofoviirisoprosiiliryhmässä (41,7 %).

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

Taulukko 8: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso		Viikko 72		Viikko 192	
	Tenofoviiri- disoprosiili - tenofoviiri- disoprosiili	PLB - tenofoviiri- disoprosiili	Tenofoviiri- disoprosiili - tenofoviiri- disoprosiili	PLB - tenofoviiri- disoprosiili	Tenofoviiri- disoprosiili - tenofoviiri- disoprosiili	PLB - tenofoviiri- disoprosiili
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Lannerangan BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD) ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Koko kehon						

BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	1,9 % (1 tutkittava)	0 %	3,8 % (2 tutkittavaa)	3,7 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 6 % ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tutkittava)
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ei oleellinen

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

^b Ensisijainen turvallisuuteen liittyy vä päätetapahuma viikkoon 72 mennessä

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

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

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

Taulukko 9: Luuntiheyden arviointi lähtötasolla ja viikoilla 72 ja 192

	Lähtötaso	Viikko 48
--	-----------	-----------

	Tenofoviiri- disoproksiili	PLB	Tenofoviiri- disoproksiili	PLB
Keskimääräiset lannerangan BMD Z -pisteet (SD) ^a	0,02 (0,977)	-0,29 (1,229)	-0,11 (0,983)	-0,11 (1,234)
Lannerangan keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,12 (0,411)	-0,14 (0,330)
Koko kehon keskimääräiset BMD Z -pisteet (SD) ^a	0,11 (0,743)	-0,05 (1,497)	-0,34 (0,939)	0,20 (1,299)
Koko kehon BMD Z -pisteiden keskimääräinen muutos lähtötasosta (SD) ^a	NA	NA	-0,18 (0,334)	0,22 (0,446)
Lannerangan BMD pienentynyt vähintään 4 % ^b	NA	NA	18,3 % (11 tutkittavaa)	6,9 % (2 tutkittavaa)
Koko kehon BMD pienentynyt vähintään 4 %	NA	NA	6,7 % (4 tutkittavaa)	0 %
Lannerangan BMD:n keskimääräinen suureneminen, % ^b	NA	NA	3,8 %	7,6 %
Koko kehon BMD:n keskimääräinen suureneminen, %	NA	NA	4,5 %	8,9 %

NA = ei oleellinen

^a BMD Z -pisteet ovat saatavana vain rajoitetulle määrälle tutkittavia, joille on olemassa vertailukelpoiset viitetiedot

^b Toissijainen päätetapahtuma viikkoon 48 mennessä

5.2 Farmakokinetiikka

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

Tenofoviiri muuntuu solun sisällä tenofoviirimonofosfaatiksi ja vaikuttavaksi aineosaksi tenofoviiridifosfaatiksi.

Imeytyminen

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

Jakautuminen

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

Biotransformaatio

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

Eliminaatio

Tenofoviiri erittyy pääasiassa munuaisten kautta sekä suodattamalla että aktiivisen tubulaarisen kuljetusmekanismin kautta. Noin 70 - 80 % annoksesta erittyy muuttumattomana virtsaan suonensisäisen annoksen jälkeen. Kokonaispuhdistuma on noin 230 ml/h/kg (noin 300 ml/min). Munuaispuhdistuma on noin 160 ml/h/kg (noin 210 ml/min), mikä ylittää glomerulusten suodatusnopeuden. 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:n ja 3:n kautta ja erittyvän virtsaan monilääkeresistentin proteiinin MRP 4 (multidrug resistant protein 4) avulla.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

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

Ikä

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

Sukupuoli

Rajalliset tiedot tenofoviirin farmakokinetiikasta naisilla eivät viittaa merkittäviin sukupuolisidonnaisiin eroihin.

Syntyperä

Farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu erityisesti eri etnisissä ryhmissä.

Pediatriiset potilaat

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

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

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

Munuaisten vajaatoiminta

Tenofoviirin farmakokinetiikkaa on selvitetty 245 mg:n tenofoviiridisoproksiilikerta-annoksen jälkeen 40 aikuispotilaalla, joilla ei ollut HIV- eikä HBV-infektiota, mutta joilla lähtötilanteen kreatiniinipuhdistuman (Creatinine Clearance, CrCl) perusteella oli heikentynyt munuaisten toiminta (munuaisten toiminta normaali, kun CrCl >80 ml/min; lievästi heikentynyt, kun CrCl = 50 - 79 ml/min; kohtalaisesti heikentynyt, kun CrCl = 30 - 49 ml/min ja vaikea-asteisesti heikentynyt, kun CrCl = 10 - 29 ml/min). Verrattuna potilaisiin, joiden munuaistoiminta oli normaali, keskimääräinen altistuminen tenofoviirille (variaatiokerroin %) nousi 2 185 (12 %) ng·h/ml:sta henkilöillä, joiden CrCl oli >80 ml/min, 3 064 (30 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli lievästi heikentynyt munuaisten toiminta, 6 009 (42 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli kohtalaisesti heikentynyt munuaisten toiminta ja 15 985 (45 %) ng·h/ml:aan potilailla, joilla oli vaikea-asteisesti heikentynyt munuaisten toiminta. Munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita koskevien annossuositusten, joiden mukaan annosväliä pidennetään, oletetaan johtavan korkeampiin huippupitoisuuksiin ja alhaisempiin C_{min} -tasoihin munuaisten vajaatoiminnasta kärsivien henkilöiden plasmassa verrattuna vastaaviin arvoihin potilailla, joiden munuaistoiminta on normaali. Tämän yksityiskohdan kliinistä merkitystä ei tunneta.

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

On suositeltavaa muuttaa 245 mg:n tenofoviiridisoproksiilin annosväliä aikuispotilailla, joiden kreatiniinipuhdistuma on <50 ml/min, tai potilailla, joilla on dialyysihoitoa vaativa loppuvaiheen munuaistauti (ESRD) (ks. kohta 4.2).

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

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

Maksan vajaatoiminta

245 mg:n tenofoviiridisoproksiilin kerta-annokset annettiin 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 vaikea-asteisesti heikentynyt maksan toiminta.

Solunsisäinen farmakokinetiikka

Ihmisen ei-proliferoituvissa perifeerisen veren mononukleaarissa soluissa (PBMC:t) tenofoviiridifosfaatin puoliintumisaika oli noin 50 tuntia, kun taas fytohemagglutiniinilla stimuloituissa 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 lääkettä. Tutkimuksissa todettiin muun muassa munuais- ja luutoksisuutta sekä seerumin fosfaattipitoisuuden laskua, joilla voi olla kliinistä merkitystä. Luutoksisuutena on todettu osteomalasiaa (apinat) ja luutihyden (BMD) laskua (rotat ja koirat). Luutoksisuus nuorilla aikuisilla rotilla ja koirilla ilmeni altistuksilla, jotka olivat ≥ 5 -kertaisia verrattuna pediatrien tai aikuisten potilaiden altistukseen; luutoksisuus ilmeni nuorilla tartunnan saaneilla apinoilla erittäin suurilla altistuksilla ihonalaisen annostuksen jälkeen (≥ 40 -kertaisia verrattuna potilaiden altistukseen). Löydökset tutkimuksissa rotilla ja apinoilla osoittivat vaikuttavaan aineeseen liittyvää fosfaatin imeytymisen vähentymistä suolesta, jonka mahdollinen sekundaarinen vaikutus on BMD:n aleneminen.

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

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

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Vaikuttava aine tenofoviirisoprosiili ja sen pääasialliset muuttumistuotteet jäävät pysyvästi ympäristöön.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin

Laktoosi
Mikrokiteinen selluloosa 112 (E460)
Tärkkelys, esigelatinoitu (maissi)
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti (E470b)

Kalvopäällyste

Indigokarmiinia lumiiniväriilakka (E132)
Titaanidioksidi (E171)
Poly(vinyylialkoholi) (E1203)

Makrogoli 4000 (E1521)
Talkki (E553b)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

30 kuukautta

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

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei edellytä erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

HDPE-purkki, jossa on lapsiturvallinen polypropyleenikorkki ja joka sisältää 30 kalvopäällysteistä tablettia ja HDPE-kuivausainesäiliön.

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

SanoSwiss UAB
Aukstaiciu str. 26A
LT-44169 Kaunas
Liettua

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

33198

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 20.07.2016

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

11.2.2020