

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 123 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra 78 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos, trikampio formos plėvele dengtos 8,5 mm skersmens tabletės, kurios vienoje pusėje pažymėtos „GSI“, o kitoje pusėje – „150“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcija

Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės skirtos ŽIV-1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 17 kg iki mažiau kaip 22 kg, kuriems nustatytas atsparumas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinis poveikis, dėl ko negalima skirti pirmos eilės vaistinių preparatų, gydyti, jį derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Renkantis gydymą Viread, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistui tyrimu ir (arba) konkreitiems pacientams taikytu gydymu.

Hepatito B infekcija

Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės skirtos gydyti lėtinį hepatitą B pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 17 kg iki mažiau nei 22 kg ir kuriems yra:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

ŽIV-1 ir lėtinis hepatitas B

ŽIV-1 infekcijai ir lėtiniam hepatitui B gydyti pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 17 kg iki < 22 kg, gebantiems praryti plėvele dengtas tabletes, rekomenduojama dozė yra viena 123 mg tabletė, išgeriama 1 kartą per parą su maistu.

Informacija apie ŽIV-1 infekcija ir lėtiniu hepatitu B sergančių pacientų vaikų nuo 6 iki < 12 metų, sveriančių nuo 22 kg iki < 28 kg ir nuo 28 kg iki < 35 kg, gydymą pateikiama atitinkamai Viread 163 mg ir 204 mg plėvele dengtų tablečių Preparato charakteristikų santraukoje.

Viread taip pat tiekiamas 33 mg/g granuliu formą, skirta ŽIV-1 infekcija ir lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams vaikams nuo 2 iki < 12 metų, sveriantiems < 17 kg arba nesugebantiems praryti plėvele dengtų tablečių. Žr. Viread 33 mg/g granuliu Preparato charakteristikų santrauką.

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

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

Gydymo trukmė pacientams vaikams, sergantiems lėtiniu hepatitu B

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

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, kuriuos skiria mažiausiai 3–6 mėnesių tarpas) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo pradžios (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą ir HBV DNR kiekį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Galimybę nutraukti gydymą taip pat galima apsvarstyti, jeigu pasiekiamas stabili virusologinė supresija (t. y. mažiausiai 3 metus) – su sąlyga, kad nutraukus gydymą bus reguliariai stebimas ALT aktyvumas ir HBV DNR kiekis serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

Praleista dozė

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

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

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Jei kartu ŽIV ir hepatito B virusu (HBV) sergančių pacientų gydymas Viread 123 mg plėvele dengtomis tabletėmis nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams arba lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams iki 2 metų neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Viread 123 mg plėvele dengtas tabletes reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

Prieš pradėdant gydymą tenofoviu dizoproksiliu, visiems HBV infekuotiems pacientams turi būti pasiūlyta atlikti ŽIV antikūnų testą (žr. toliau *Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu*).

Hepatitis B

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

Kitų vaistinių preparatų vartojimas

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

Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

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

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

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

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

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

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

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

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

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

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

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

Tenofoviro dizoproksilio poveikis nebuvo kliniškai tirtas pacientams, gydomiems vaistiniais preparatais, kurie yra išskiriami inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – žmogaus organinių anijonų pernešėjui 1 ir 3 (*human organic anion transporter, hOAT*) arba daugumai

vaistų atspariam proteinui 4 (*multidrug resistant protein 4, MRP 4*) (pvz., žinomas nefrotoksinis vaistas cidofoviras). Šie pernešimo inkstuose baltymai gali būti atsakingi už sekreciją kanalėliuose ir iš dalies už tenofoviro ir cidofoviro šalinimą pro inkstus. Todėl skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu, šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – hOAT 1 ir 3 arba MRP 4, farmakokinetika gali kisti. Nerekomenduojama šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, skirti kartu, nebent tai yra būtina. Tokiu atveju inkstų funkciją reikia tikrinti kas savaitę (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

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

Kepenų ligos

Tenofoviras ir tenofoviras dizoproksilis nėra metabolizuojami kepenų fermentų. Buvo atliktas farmakokinetikos tyrimas ŽIV neinfekuotiems suaugusiems pacientams su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu. Šiems pacientams farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi (žr. 5.2 skyrių).

Hepatito paūmėjimas

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

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

Pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga, hepatito paūmėjimai yra ypatingai sunkūs, ir kartais jie gali būti mirtini.

Koinfekcija su hepatito C ar D virusais. Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą pacientams, kurie yra kartu infekuoti hepatito C ar D virusais, nėra.

Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu. Dėl ŽIV rezistentiškumo išsivystymo rizikos, ŽIV ir kartu HBV infekuotiems pacientams tenofoviras dizoproksilis turi būti skiriamas tik kartu su kitais tinkamais antiretrovirusiniais vaistais. Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) dažniau pasitaiko kepenų funkcijos pokyčių. Jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti apie gydymo pertraukimą ar nutraukimą. Tačiau

reikia pažymėti, kad gydymo tenofoviru metu ALT aktyvumo padidėjimas gali reikšti, jog HBV kiekis mažėja (žr. anksčiau *Hepatitis paūmėjimas*).

Vartojimas kartu su tam tikrais antivirusiniais preparatais nuo hepatito C viruso

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

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

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

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG.

Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Pagalbinės medžiagos

Viread 123 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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

Kartu vartoti nerekomenduojama

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

Viread taip pat negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

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

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

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

Reikia vengti skirti tenofovira dizoproksilį kartu su nefrotoksinais vaistais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

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

Kita sąveika

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

1 lentelė. Tenofoviro dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
ANTIINFEKCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras, ritonaviras (300 q.d., 100 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras, ritonaviras (400 b.i.d., 100 b.i.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras / Ritonaviras (300/100 b.i.d.)	Darunaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
NATI		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozino susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekiu sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli iširti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 28 % C _{max} : ↓ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24 % C _{min} : ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 39 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 52 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviras / ritonaviras (800 mg / 200 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : ↑ 63 % Lopinaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg /200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.

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

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

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

Kitų vaistinių preparatų tyrimai

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo metu.

Literatūros duomenimis, įrodyta, kad tenofoviro dizoproksilio vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą sumažina HBV perdavimo iš motinos kūdikiui riziką, jei kūdikiams skiriama hepatito B imunoglobulino ir hepatito B vakcinos, o jų motinos papildomai vartoja tenofoviro dizoproksilio.

Trijų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 327 nėščioms moterims, sergančioms lėtine HBV infekcija, nuo 28-32 nėštumo savaitės iki 1-2 mėnesio po gimdymo kartą per parą buvo skiriama tenofoviro dizoproksilio (245 mg); moterys ir jų kūdikiai buvo stebimi iki 12 mėnesių po gimdymo. Vertinant šiuos duomenis, nenustatyta jokių požymių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo.

Žindymas

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

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

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

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

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

Pastebėta hepatito paūmėjimų atvejų gydomiems pacientams, taip pat ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

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

ŽIV-1 klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti suaugę pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofoviru dizoprosilolio (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų suaugusių pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą ligoniai 144 savaites gydyti tenofoviru dizoprosilolio po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzu.

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

Pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio saugumo savybių pobūdis pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduotame veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

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

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

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

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

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

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

Dažnis	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	hipofosfatemija ¹
Nedažnas:	hipokalemija ¹
Retas:	laktatacidozė

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

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

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

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

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

ŽIV-1 ir hepatitas B

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Laktacidozė

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

ŽIV-1

Metabolizmo rodmenys

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

Kaulų nekrozė

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

Hepatitis B

Hepatito B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniai vaistais negydyti pacientai, 2,6 % tenofoviru dizoprosilium gydytų pacientų gydymo metu ALT aktyvumo reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinę reikšmę. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, tęsiant gydymą ALT aktyvumo reikšmės tapo normalios, o daugeliu atvejų ALT aktyvumo padidėjimas siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu $\geq 2 \log_{10}$ kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT aktyvumo padidėjimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B paūmėjimo atvejai po gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams nutraukus gydymą nuo HBV buvo nustatyta hepatito paūmėjimo klinikinių ir laboratorinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ŽIV-1

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

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriant ŽIV-1 infekuotus paauglius, tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoprosilium, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo. Tiriant ŽIV-1 infekuotus vaikus, tiriamųjų, kurie perėjo prie tenofoviru dizoprosiliumo vartojimo, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, kurie toliau vartojo stavudiną arba zidovudiną preparatus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoprosilium vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) (tenofoviru dizoprosiliumo vartojimo mediana – 331 savaitė) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoprosiliumo vartojimą nutraukė. Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofoviru dizoprosiliumo vartojimą padidėjo.

Lėtinis hepatitis B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas paremtas atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), 72 savaites gydyti 245 mg tenofoviru dizoprosiliumo doze (n = 52) arba placebo (n = 54), ir atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0144), kurio metu buvo tirti 89 lėtiniu hepatitu B sergantys pacientai (nuo 2 iki < 12 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoprosiliumo (n = 60) arba placebo (n = 29). Tenofoviru dizoprosiliumo gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams

nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios kaip ir stebėtosios suaugusiųjų tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

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

Kitos ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Vaikams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofovira dizoproksilį nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudą ir riziką santyki. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

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

Gydymas

Tenofovirus gali būti pašalinamas hemodializės būdu; vidutinis tenofoviro klirensas atliekant hemodializę yra 134 ml/min. Nėra žinoma, ar tenofovirus gali būti pašalintas peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

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

Duomenys apie ŽIV

Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro. Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukines laboratorines ŽIV-1_{III}B padermes slopinti 50 % (EK₅₀) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6 $\mu\text{mol/l}$, o pirmines ŽIV-1

B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1 μmol/l. Tenofoviras taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F,G, O bei ŽIV_{BaL} pirminiuose monocituose / makrofaguose. Tenofoviras *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK₅₀ MT-4 ląstelėse yra 4,9 μmol/l).

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

Atliekant GS-99-907 tyrimą 550 anksčiau gydytų suaugusių pacientų buvo 24 savaites gydyti placebo arba tenofoviru dizoproksiliu po 245 mg. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 427 ląstelių/mm³, vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 3,4 log₁₀ kopijų/ml (78 % pacientų virusų kiekis buvo < 5 000 kopijų/ml), o vidutinė prieš tai taikyto ŽIV gydymo trukmė buvo 5,4 metų. Pradinė 253 pacientų ŽIV kultūrų genotipinė analizė parodė, kad 94 % pacientų organizme yra ŽIV-1 mutacijų, susijusių su atsparumu nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams, 58 % – mutacijų, susijusių su atsparumu proteazių inhibitoriams, ir 48 % – mutacijų, susijusių su atsparumu nenukleozidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams.

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis log₁₀ plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG₂₄) buvo -0,03 log₁₀ kopijų/ml ir -0,61 log₁₀ kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir tenofoviro dizoproksilio 245 mg (p < 0,0001). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistiškai reikšmingas tenofoviro dizoproksilio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG₂₄), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/mm³, o placebo grupėje -11 ląstelių/mm³ (p = 0,0008). Antivirusinis atsakas į tenofovirą dizoproksilį išliko 48 savaites (DAVG₄₈ buvo -0,57 log₁₀ kopijų/ml, pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksilio 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

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

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

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

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

Duomenys apie HBV

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

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

Klinikinis veiksmingumas

Tenofoviro dizoproksilio poveikio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompensuotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydymas buvo skirtas pacientams, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus adefoviro dipivoksiliu ir pacientus, kuriems iš pradžių buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančios mutacijos. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

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

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

Abiejų tyrimų duomenimis, pagal pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, t. y. visišką atsaką (apibrėžiamą kaip HBV DNR kiekis, kuris yra < 400 kopijų/ml, ir bent dviem taškais sumažėjęs Knodell nekrozinio uždegimo balas, nesant Knodell fibrozės pablogėjimo), tenofoviras dizoproksilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefoviro dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs

(tai apibūdina bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. toliau 3 lentelę).

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

3 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems pacientams 48-ąją savaitę

Rodiklis	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 125	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 90
Visiškas atsakas (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histologinis atsakas (%) ^b	72	69	74	68
HBV DNR kiekio sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana^c (log ₁₀ kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p < 0,05, palyginus su adefoviro dipivoksiliu.

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

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

^c HBV DNR kiekio pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR kiekio ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo normos ribas, populiacijoje.

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

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

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

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

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai koduoto 48 savaičių trukmės gydymo (245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio doze), pacientai be pertraukos perėjo prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose dalyvavusių atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės.

Nustatyta, kad tęsiant gydymą tenofoviru dizoproksiliu 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitėmis išliko virusų supresija, biocheminis ir serologinis atsakas (žr. toliau 4 ir 5 lenteles).

4 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 125					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁿ Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

5 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

^g Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, įskaitant duomenis, surinktus prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-ITT).

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

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

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

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

^l Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

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

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

6 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su histologiniais duomenimis prieš pradedant tyrimą

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

^a Histologijos analizė buvo atliekama tik toje pacientų populiacijoje, kurioje buvo gauti kepenų biopsijos duomenys (nebuvo gauti duomenys – neįtraukti į analizę) iki 240-osios savaitės. Atsakas, nustatytas pridėjus emtricitabiną, nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus tai buvo iš viso 17 tiriamųjų).

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

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

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

Patirtis su kartu ŽIV infekuotais pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu

Atsitiktinių imčių, 48 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo (ACTG 5127 tyrimo) duomenimis, kai ŽIV-1 ir kartu lėtiniu hepatitu B infekuotiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu, buvo paskirta 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log₁₀ kopijų/ml (n = 27). Gydant 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze, pacientams, kurių 48 savaitės duomenys gauti, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekio pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log₁₀ kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT aktyvumas buvo normalus.

Patirtis su persistuojančių viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)

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

Patirtis su dekompensuota kepenų liga sergančiais pacientais 48-ąją savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)

Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoproksilio (n = 45), emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio (n = 45) bei entekaviro (n = 22) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientams tyrimo pradžioje nustatyti CPT balo vidurkis buvo 7,2, HBV DNR kiekio vidurkis – 5,8 log₁₀ kopijų/ml ir

ALT aktyvumo serume vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19 iš 45) pacientų mažiausiai 6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9 iš 45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviro dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) tyrimo pradžioje turėjo rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančias mutacijas. Bendrinės pagrindinės saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

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

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

7 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo rodikliai dekompenzuota liga sirgusiems pacientams 48-ąją savaitę

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

^a p= 0,622 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę,

^b p= 1,000 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę.

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

Naudojant analizę (kai tyrimo nebaigimas / gydymo keitimas = neefektyvumas) buvo nustatyta, kad 168-ąją savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekavirą, buvo pasiektas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml.

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

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

Pasibaigus 240 gydymo savaitei, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, buvo nustatytas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų (65 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu savaitei, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tenofoviro dizoproksilio tiriamųjų grupėje nustatytas HBsAg netekimas, tačiau anti-HBe serokonversijos nenustatyta. Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, o 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

Klinikinis atsparumas

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

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

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

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

Vartojimo paaugliams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių iki 72 savaičių buvo gydomi koduotu tenofoviru dizoproksiliu, tada 51 iš 52 pacientų taikytas atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu (TDF-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturi pacientai (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių 72 savaites vartojo koduotą placebą, tada 52 iš 54 pacientų buvo skiriamas tenofoviras dizoproksilis (PLB-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta.

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

Vaikų populiacija

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

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

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

koncentracija nustatyta 91 % pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 94 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje.

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

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

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

Po 72 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviu dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 72 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviu dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviu dizoproksiliu (TDF-TDF grupė): 192-ąją savaitę 86,5 % (45 iš 52) TDF-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą TDF (PLB-TDF grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192-ąją savaitę 74,1 % (40 iš 54) PLB-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Pacientų dalis, kuriems 192-ąją savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo 75,8 % (25 iš 33) TDF-TDF grupės tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, ir 100,0 % (2 iš 2) tiriamųjų, kurie tyrimo

pradžioje buvo HBeAg neigiami. Anti-HBe serokonversija 192-ąją savaitę nustatyta panašioms procentinėms TDF-TDF ir PLB-TDF grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0115 metu, santrauka yra pateikta 8 lentelėje.

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

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Bendrasis kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs juosmeninės stuburo dalies KMT ^b	NA	NA	1,9 % (1 tiriamasis)	0 %	3,8 % (2 tiriamieji)	3,7 % (2 tiriamieji)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs bendrasis KMT ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tiriamasis)
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a KMT Z-balai pagal ūgį ir svorį nekoreguoti

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Tyrimo GS-US-174-0144 89 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 12 metų, sergantys lėtiniu hepatitu B, vartojo tenofovirą dizoproksilį po 6,5 mg/kg (maksimali dozė buvo 245 mg) (n = 60) arba placebo (n = 29) kartą per parą 48 savaites. Tiriamieji turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviru dizoproksiliu, jiems HBV DNR kiekis turėjo būti > 10⁵ kopijų/ml (~ 4,2 log₁₀ TV/ml) ir ALT aktyvumas > 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu. 48-ąją savaitę 77 % (46 iš 60) pacientų tenofoviru dizoproksilio grupėje ir 7 % (2 iš 29) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). 48-ąją savaitę šešiasdešimt šešiams procentams (38 iš 58) pacientų tenofoviru dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 15 % (4 iš 27) pacientų placebo grupėje. Dvidešimt penki procentai (14 iš 56) pacientų tenofoviru dizoproksilio grupėje ir 24 % (7 iš 29) pacientų placebo grupėje pasiekė HBeAg serokonversiją 48-ąją savaitę. Atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu tarp anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų tiriamųjų buvo panašus – 76 % (38 iš 50) anksčiau negydytų tiriamųjų ir 80 % (8 iš 10) anksčiau gydytų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Atsakas į

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

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

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

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

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumuliacinis juosmeninės stuburo dalies KMT ^a sumažėjimas ≥ 4 % nuo tyrimo pradžios	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %

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

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

In vitro tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, esant koncentracijai, daug didesnei nei susidaranti *in vivo* (vidutiniškai 300 kartų), tenofovirus *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent viena svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Esant 100 µmol/l tenofoviro dizoproksilio koncentracijai jis neturi jokio poveikio nei vienai CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2 – pastarojo substratų metabolizmas nedaug (6 %), bet statistiškai reikšmingai sumažėja. Remiantis šiais duomenimis, mažai tikėtina, kad galėtų pasireikšti

kliniškai reikšminga sąveika tarp tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų dalyvaujant CYP450 sistemai.

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Lytis

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

Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos farmakokinetika buvo įvertinta 8 ŽIV-1 infekuotiems paaugliams pacientams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno masė ≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams pacientams nuo 2 iki < 12 metų amžiaus (žr. 10 lentelę toliau). Tenofoviro ekspozicija, pasiekta šiems pacientams vaikams ir paaugliams, kasdien vartojusiems 245 mg geriamo tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio iki maksimalios 245 mg dozės, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

10 lentelė. Vidutiniai (\pm SN) tenofoviro farmakokinetikos parametrai pacientams vaikams ir paaugliams pagal amžiaus grupes

Dozė ir farmacinė forma	245 mg plėvele dengta tabletė nuo 12 iki < 18 metų (n = 8)	6,5 mg/kg granulės nuo 2 iki < 12 metų (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Tenofoviro ekspozicija HBV infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kasdien per burną vartojusiems po 6,5 mg tenofoviro dizoproksilio vienam kūno masės kilogramui (tablečių arba granulių pavidalu) iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši į ekspoziciją ŽIV-1 infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kartą per parą vartojusiems 6,5 mg/kg tenofoviro dizoproksilio (maksimali tenofoviro dizoproksilio dozė buvo 245 mg).

Vaikams iki 2 metų amžiaus farmakokinetikos tyrimai atlikti nebuvo.

Inkstų nepakankamumas

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV ir HBV neinfekuotų suaugusių pacientų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu. Nepakankamumo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (normali inkstų funkcija CrCl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 10-29 ml/min.). Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng·h/ml asmenims, kurių CrCl > 80 ml/min., iki 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml ir 15 985 (45 %) ng·h/ml pacientams, sergantiems atitinkamai lengvo, vidutinio laipsnio ar sunkiu inkstų nepakankamumu.

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Viduląstelinė farmakokinetika

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

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspoziciją pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

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

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

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

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas (E 572)
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Pregelifikuotas krakmolas

Plėvelė

Glicerolio triacetatas (E 1518)
Hipromeliozė (E 464)
Laktozės monohidratas
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu po 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. vasario 5 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2011 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 163 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra 104 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos, apvalios formos plėvele dengtos 10,7 mm skersmens tabletės, kurios vienoje pusėje pažymėtos „GSI“, o kitoje pusėje – „200“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcija

Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės skirtos ŽIV-1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 22 kg iki mažiau kaip 28 kg, kuriems nustatytas atsparumas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinis poveikis, dėl ko negalima skirti pirmos eilės vaistinių preparatų, gydyti, jį derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Renkantis gydymą Viread, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistui tyrimu ir (arba) konkreitiems pacientams taikytu gydymu.

Hepatito B infekcija

Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės skirtos gydyti lėtinį hepatitą B pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 22 kg iki mažiau nei 28 kg ir kuriems yra:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

ŽIV-1 ir lėtinis hepatitas B

ŽIV-1 infekcijai ir lėtiniam hepatitui B gydyti pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 22 kg iki < 28 kg, gebantiems praryti plėvele dengtas tabletes, rekomenduojama dozė yra viena 163 mg tabletė, išgeriama 1 kartą per parą su maistu.

Informacija apie ŽIV-1 infekcija ir lėtiniu hepatitu B sergančių pacientų vaikų nuo 6 iki < 12 metų, sveriančių nuo 17 kg iki < 22 kg ir nuo 28 kg iki < 35 kg, gydymą pateikiama atitinkamai Viread 123 mg ir 204 mg plėvele dengtų tablečių Preparato charakteristikų santraukoje.

Viread taip pat tiekiamas 33 mg/g granuliu formą, skirta ŽIV-1 infekcija ir lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams vaikams nuo 2 iki < 12 metų, sveriantiems < 17 kg arba nesugebantiems praryti plėvele dengtų tablečių. Žr. Viread 33 mg/g granuliu Preparato charakteristikų santrauką.

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

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

Gydymo trukmė pacientams vaikams, sergantiems lėtiniu hepatitu B

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

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, kuriuos skiria mažiausiai 3–6 mėnesių tarpas) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo pradžios (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą ir HBV DNR kiekį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Galimybę nutraukti gydymą taip pat galima apsvarstyti, jeigu pasiekama stabili virusologinė supresija (t. y. mažiausiai 3 metus) – su sąlyga, kad nutraukus gydymą bus reguliariai stebimas ALT aktyvumas ir HBV DNR kiekis serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

Praleista dozė

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

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

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Jei kartu ŽIV ir hepatito B virusu (HBV) sergančių pacientų gydymas Viread 163 mg plėvele dengtomis tabletėmis nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams arba lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams iki 2 metų neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Viread 163 mg plėvele dengtas tabletes reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

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

Hepatitis B

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

Kitų vaistinių preparatų vartojimas

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

Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

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

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

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

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

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

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

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

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

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

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

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

Tenofoviro dizoproksilio poveikis nebuvo kliniškai tirtas pacientams, gydomiems vaistiniais preparatais, kurie yra išskiriami inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – žmogaus organinių anijonų pernešėjui 1 ir 3 (*human organic anion transporter, hOAT*) arba daugumai

vaistų atspariam proteinui 4 (*multidrug resistant protein 4, MRP 4*) (pvz., žinomas nefrotoksinis vaistas cidofoviras). Šie pernešimo inkstuose baltymai gali būti atsakingi už sekreciją kanalėliuose ir iš dalies už tenofoviro ir cidofoviro šalinimą pro inkstus. Todėl skiriant šiuos vaistinius preparatus kartu, šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, dalyvaujant pernešimo baltymams – hOAT 1 ir 3 arba MRP 4, farmakokinetika gali kisti. Nerekomenduojama šių vaistinių preparatų, išskiriamų inkstuose tuo pačiu keliu, skirti kartu, nebent tai yra būtina. Tokiu atveju inkstų funkciją reikia tikrinti kas savaitę (žr. 4.5 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

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

Kepenų ligos

Tenofovirus ir tenofovirus dizoproksilis nėra metabolizuojami kepenų fermentų. Buvo atliktas farmakokinetikos tyrimas ŽIV neinfekuotiems suaugusiems pacientams su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu. Šiems pacientams farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi (žr. 5.2 skyrių).

Hepatito paūmėjimas

Ligos paūmėjimas gydymo metu. Spontaniniai lėtinio hepatito B paūmėjimai yra santykinai dažni, juos charakterizuoja trumpalaikis ALT aktyvumo padidėjimas serume. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali padidėti ALT aktyvumas serume (žr. 4.8 skyrių). Pacientams su kompensuota kepenų liga ALT aktyvumo padidėjimas serume paprastai nėra lydymas nei padidėjusio bilirubino koncentracijos serume, nei kepenų veiklos nepakankamumo. Ciroze sergantiems pacientams gali būti didesnė kepenų veiklos nepakankamumo rizika dėl hepatito paūmėjimo, todėl gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti.

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

Pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga, hepatito paūmėjimai yra ypatingai sunkūs, ir kartais jie gali būti mirtini.

Koinfekcija su hepatito C ar D virusais. Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą pacientams, kurie yra kartu infekuoti hepatito C ar D virusais, nėra.

Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu. Dėl ŽIV rezistentiškumo išsivystymo rizikos, ŽIV ir kartu HBV infekuotiems pacientams tenofovirus dizoproksilis turi būti skiriamas tik kartu su kitais tinkamais antiretrovirusiniais vaistais. Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) dažniau pasitaiko kepenų funkcijos pokyčių. Jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti apie gydymo pertraukimą ar nutraukimą. Tačiau

reikia pažymėti, kad gydymo tenofoviru metu ALT aktyvumo padidėjimas gali reikšti, jog HBV kiekis mažėja (žr. anksčiau *Hepatitis paūmėjimas*).

Vartojimas kartu su tam tikrais antivirusiniais preparatais nuo hepatito C viruso

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

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

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

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG.

Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Pagalbinės medžiagos

Viread 163 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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

Kartu vartoti nerekomenduojama

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

Viread taip pat negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

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

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

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

Reikia vengti skirti tenofovira dizoproksilį kartu su nefrotoksinais vaistais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

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

Kita sąveika

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

1 lentelė. Tenofoviro dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
ANTIINFEKCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras, ritonaviras (300 q.d., 100 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras, ritonaviras (400 b.i.d., 100 b.i.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras / Ritonaviras (300/100 b.i.d.)	Darunaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
NATI		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekiu sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli ištirti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

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

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegraviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 46 % C _{min} : ↑ 70 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81 % C _{max} : ↑ 77 % C _{min} : ↑ 121 %	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydomo sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzo.

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.

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

² Pagrindinis kraujotakoje esantis sofosbuviro metabolitas.

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

Kitų vaistinių preparatų tyrimai

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo metu.

Literatūros duomenimis, įrodyta, kad tenofoviro dizoproksilio vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą sumažina HBV perdavimo iš motinos kūdikiui riziką, jei kūdikiams skiriama hepatito B imunoglobulino ir hepatito B vakcinos, o jų motinos papildomai vartoja tenofoviro dizoproksilio.

Trijų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 327 nėščioms moterims, sergančioms lėtine HBV infekcija, nuo 28-32 nėštumo savaitės iki 1-2 mėnesio po gimdymo kartą per parą buvo skiriama tenofoviro dizoproksilio (245 mg); moterys ir jų kūdikiai buvo stebimi iki 12 mėnesių po gimdymo. Vertinant šiuos duomenis, nenustatyta jokių požymių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo.

Žindymas

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

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

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

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

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

Pastebėta hepatito paūmėjimų atvejų gydomiems pacientams, taip pat ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

ŽIV-1 klinikiniai tyrimai. Tenofoviro dizoproksilio nepageidaujamų reakcijų vertinimas remiasi klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo į rinką gautais saugumo duomenimis. Visos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 2 lentelėje.

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti suaugę pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofoviru dizoproksiliu (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų suaugusių pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą ligoniai 144 savaites gydyti tenofoviru dizoproksiliu po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzu.

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

Pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio saugumo savybių pobūdis pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduotame veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

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

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

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

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

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu bent jau galima įtarti, išvardytos toliau pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Reakcijų dažnumas apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10000$ iki $< 1/1000$).

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

Dažnis	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	hipofosfatemija ¹
Nedažnas:	hipokalemija ¹
Retas:	laktatacidozė

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

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

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

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

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

ŽIV-1 ir hepatitas B

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Laktacidozė

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

ŽIV-1

Metabolizmo rodmenys

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

Kaulų nekrozė

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

Hepatitis B

Hepatitis B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniaisiais vaistais negydyti pacientai, 2,6 % tenofoviru dizoprosilium gydytų pacientų gydymo metu ALT aktyvumo reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinę reikšmę. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, tęsiant gydymą ALT aktyvumo reikšmės tapo normalios, o daugeliu atvejų ALT aktyvumo padidėjimas siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu $\geq 2 \log_{10}$ kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT aktyvumo padidėjimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Hepatitis B paūmėjimo atvejai po gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams nutraukus gydymą nuo HBV buvo nustatyta hepatito paūmėjimo klinikinių ir laboratorinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ŽIV-1

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

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

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoprosilium vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) (tenofoviru dizoprosiliumo vartojimo mediana – 331 savaitė) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoprosiliumo vartojimą nutraukė. Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofoviru dizoprosiliumo vartojimą padidėjo.

Lėtinis hepatitis B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas paremtas atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtinis hepatitis B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), 72 savaites gydyti 245 mg tenofoviru dizoprosiliumo doze (n = 52) arba placebo (n = 54), ir atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0144), kurio metu buvo tirti 89 lėtinis hepatitis B sergantys pacientai (nuo 2 iki < 12 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoprosiliumo (n = 60) arba placebo (n = 29). Tenofoviru dizoprosiliumo gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams

nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios kaip ir stebėtosios suaugusiųjų tenofoviro dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

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

Kitos ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Vaikams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofovira dizoproksilį nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

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

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

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

Gydymas

Tenofovirus gali būti pašalinamas hemodializės būdu; vidutinis tenofoviro klirensas atliekant hemodializę yra 134 ml/min. Nėra žinoma, ar tenofovirus gali būti pašalintas peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

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

Duomenys apie ŽIV

Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro. Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukines laboratorines ŽIV-1_{III}B padermes slopinti 50 % (EK₅₀) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6 $\mu\text{mol/l}$, o pirmines ŽIV-1

B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofoviras taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F,G, O bei ŽIV_{BaL} pirminiuose monocituose / makrofaguose. Tenofoviras *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK₅₀ MT-4 ląstelėse yra 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis \log_{10} plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG₂₄) buvo -0,03 \log_{10} kopijų/ml ir -0,61 \log_{10} kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir tenofoviro dizoproksilio 245 mg ($p < 0,0001$). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistiškai reikšmingas tenofoviro dizoproksilio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG₂₄), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/ mm^3 , o placebo grupėje -11 ląstelių/ mm^3 ($p = 0,0008$). Antivirusinis atsakas į tenofovirą dizoproksilį išliko 48 savaites (DAVG₄₈ buvo -0,57 \log_{10} kopijų/ml, pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksilio 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

144 savaičių dvigubai koduoto GS-99-903 tyrimo aktyviai kontroliuojamos fazės metu, buvo tiriamas tenofoviro dizoproksilio 245 mg veiksmingumas ir saugumas, lyginant su stavudinu, kai jie vartojami kartu su lamivudinu ir efavirenzu ŽIV-1 infekuotiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 279 ląstelių/ mm^3 , vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis – 4,91 \log_{10} kopijų/ml; 19 % pacientų turėjo simptominę ŽIV-1 infekciją ir 18 % sirgo AIDS. Pacientai buvo paskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR ir CD4 kieki. 43 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 39 % pacientų CD4 ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/ml.

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

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

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

Duomenys apie HBV

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio poveikio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompenсуotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydymas buvo skirtas pacientams, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus adefoviro dipivoksiliu ir pacientus, kuriems iš pradžių buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančios mutacijos. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

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

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

Abiejų tyrimų duomenimis, pagal pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, t. y. visišką atsaką (apibrėžiamą kaip HBV DNR kiekis, kuris yra < 400 kopijų/ml, ir bent dviem taškais sumažėjęs Knodell nekrozinio uždegimo balas, nesant Knodell fibrozės pablogėjimo), tenofoviras dizoproksilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefoviro dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs

(tai apibūdina bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. toliau 3 lentelę).

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

3 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems pacientams 48-ąją savaitę

Rodiklis	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg n = 250	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 125	Tenofoviras dizoproksilis 245 mg n = 176	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 90
Visiškas atsakas (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija Histologinis atsakas (%) ^b	72	69	74	68
HBV DNR kiekio sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana^c (log ₁₀ kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p < 0,05, palyginus su adefoviro dipivoksiliu.

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

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

^c HBV DNR kiekio pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR kiekio ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų, kurių ALT padidėjimas buvo aukščiau normos ribų pradinės ribos, populiacijoje.

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

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

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

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

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai koduoto 48 savaičių trukmės gydymo (245 mg tenofoviru dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio doze), pacientai be pertraukos perėjo prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose dalyvavusių atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės.

Nustatyta, kad tęsiant gydymą tenofoviru dizoproksiliu 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitėmis išliko virusų supresija, biocheminis ir serologinis atsakas (žr. toliau 4 ir 5 lenteles).

4 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)											
	245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 250						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 125					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^e	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁿ Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

5 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)											
	245 mg tenofoviras dizoproksilio n = 176						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

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

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

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

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

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

^l Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prieš atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

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

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

6 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su histologiniais duomenimis prieš pradedant tyrimą

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

^a Histologijos analizė buvo atliekama tik toje pacientų populiacijoje, kurioje buvo gauti kepenų biopsijos duomenys (nebuvo gauti duomenys – neįtraukti į analizę) iki 240-osios savaitės. Atsakas, nustatytas pridėjus emtricitabiną, nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus tai buvo iš viso 17 tiriamųjų).

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

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

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

Patirtis su kartu ŽIV infekuotais pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu

Atsitiktinių imčių, 48 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo (ACTG 5127 tyrimo) duomenimis, kai ŽIV-1 ir kartu lėtiniu hepatitu B infekuotiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu, buvo paskirta 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log₁₀ kopijų/ml (n = 27). Gydant 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze, pacientams, kurių 48 savaitės duomenys gauti, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekio pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log₁₀ kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT aktyvumas buvo normalus.

Patirtis su persistuojančių viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)

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

Patirtis su dekompensuota kepenų liga sergančiais pacientais 48-ąją savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)

Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoproksilio (n = 45), emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio (n = 45) bei entekaviro (n = 22) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientams tyrimo pradžioje nustatyti CPT balo vidurkis buvo 7,2, HBV DNR kiekio vidurkis – 5,8 log₁₀ kopijų/ml ir ALT aktyvumo serume vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19/45) pacientų mažiausiai 6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9/45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviro

dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) tyrimo pradžioje turėjo rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančias mutacijas. Bendrinės pagrindinės saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

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

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

7 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo rodikliai dekompenzuota liga sirgusiems pacientams 48-ąją savaitę

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

^a p= 0,622 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę,

^b p= 1,000 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę.

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

Naudojant analizę (kai tyrimo nebaigimas / gydymo keitimas = neefektyvumas) buvo nustatyta, kad 168-ąją savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekavirą, buvo pasiektas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml.

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

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą tyrimą (GS-US-174-0121), kuriame dalyvavo HBeAg teigiami ir

HBeAg neigiami pacientai (n = 280), kuriems yra kompensuota kepenų liga, kuriems pasireiškė viremija (HBV DNR $\geq 1\ 000$ TV/ml) bei kuriems genotipine analize buvo įrodytas rezistentiškumas lamivudinui (rtM204I/V +/- rtL180M). Prieš pradėdant tyrimą tik penki pacientai turėjo su rezistentiškumu adefovirui susijusias mutacijas. Šimtas keturiasdešimt vienas ir 139 suaugę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti atitinkamai į tenofoviru dizoprosilolio ir emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio grupes. Prieš pradėdant tyrimą demografiniai tiriamųjų rodikliai šiose dvejose gydymo grupėse buvo panašūs: prieš pradėdant tyrimą 52,5 % tiriamųjų buvo HBeAg neigiami, 47,5 % tiriamųjų buvo HBeAg teigiami, atitinkamai vidutinis HBV DNR kiekis buvo 6,5 log₁₀ kopijų/ml, ALT aktyvumo vidurkis buvo 79 V/l.

Pasibaigus 240 gydymo savaitei, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviru dizoprosilolio grupę, buvo nustatytas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų (65 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio savaitei, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviru dizoprosilolio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tenofoviru dizoprosilolio tiriamųjų grupėje nustatytas HBsAg netekimas, tačiau anti-HBe serokonversijos nenustatyta. Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, o 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

Klinikinis atsparumas

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

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

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

GS-US-174-0121 tyrimo metu 141 pacientas, kuriam tyrimo pradžioje buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui lemiančios pakaitos, iki 240 savaičių buvo gydomas tenofoviru dizoprosilolio. Iki paskutinio gydymo TDF momento iš viso 4 pacientams pasireiškė viremijos epizodai (HBV DNR kiekis > 400 kopijų/ml). Genų sekos duomenys pagal HBV izoliatų poras

(pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 2 iš šių 4 pacientų. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosiliumi, nestebėta.

Vartojimo paaugliams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių iki 72 savaičių buvo gydomi koduotu tenofoviru dizoprosiliumi, tada 51 iš 52 pacientų taikytas atviras gydymas tenofoviru dizoprosiliumi (TDF-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturi pacientai (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių 72 savaites vartojo koduotą placebą, tada 52 iš 54 pacientų buvo skiriamas tenofoviras dizoprosiliumis (PLB-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosiliumi, nestebėta.

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

Vaikų populiacija

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

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

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

Pacientams vaikams nustatytas KMT sumažėjimas. Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviru dizoprosiliumi arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo

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

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

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

Po 72 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviru dizoprosiliu iki 192 savaitės. Po 72 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoprosiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviru dizoprosiliu (TDF-TDF grupė): 192-ąją savaitę 86,5 % (45 iš 52) TDF-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą TDF (PLB-TDF grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192-ąją savaitę 74,1 % (40 iš 54) PLB-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Pacientų dalis, kuriems 192-ąją savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo 75,8 % (25 iš 33) TDF-TDF grupės tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, ir 100,0 % (2 iš 2) tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg neigiami. Anti-HBe serokonversija 192-ąją savaitę nustatyta panašioms procentinėms TDF-TDF ir PLB-TDF grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0115 metu, santrauka yra pateikta 8 lentelėje.

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

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs juosmeninės stuburo dalies KMT ^b	NA	NA	1,9 % (1 tiriamasis)	0 %	3,8 % (2 tiriamieji)	3,7 % (2 tiriamieji)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs bendras KMT ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tiriamasis)
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a KMT Z-balai pagal ūgį ir svorį nekoreguoti

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Tyrimo GS-US-174-0144 89 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 12 metų, sergantys lėtiniu hepatitu B, vartojo tenofovirą dizoprosilį po 6,5 mg/kg (maksimali dozė buvo 245 mg) (n = 60) arba placebo (n = 29) kartą per parą 48 savaites. Tiriamieji turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviro dizoprosiliu, jiems HBV DNR kiekis turėjo būti > 10⁵ kopijų/ml (~ 4,2 log₁₀ TV/ml) ir ALT aktyvumas > 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu. 48-ąją savaitę 77 % (46 iš 60) pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 7 % (2 iš 29) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). 48-ąją savaitę šešiasdešimt šešiams procentams (38 iš 58) pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 15 % (4 iš 27) pacientų placebo grupėje. Dvidešimt penki procentai (14 iš 56) pacientų tenofoviro dizoprosilio grupėje ir 24 % (7 iš 29) pacientų placebo grupėje pasiekė HBeAg serokonversiją 48-ąją savaitę.

Atsakas į gydymą tenofoviro dizoprosiliu tarp anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų tiriamųjų buvo panašus – 76 % (38 iš 50) anksčiau negydytų tiriamųjų ir 80 % (8 iš 10) anksčiau gydytų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Atsakas į gydymą tenofoviro dizoprosiliu taip pat buvo panašus tarp tyrimo pradžioje HBeAg neigiamų ir HBeAg teigiamų tiriamųjų – 77 % (43 iš 56) HBeAg teigiamų ir 75,0 % (3 iš 4) HBeAg neigiamų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Tyrimo pradžioje HBV genotipų

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

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

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

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

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumuliacinis juosmeninės stuburo dalies KMT ^a sumažėjimas ≥ 4 % nuo tyrimo pradžios	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %

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

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

In vitro tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, esant koncentracijai, daug didesnei nei susidaranti *in vivo* (vidutiniškai 300 kartų), tenofovirus *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent viena svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Esant 100 µmol/l tenofoviro dizoproksilio koncentracijai jis neturi jokio poveikio nei vienai CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2 – pastarojo substratų metabolizmas nedaug (6 %), bet statistiškai reikšmingai sumažėja. Remiantis šiais duomenimis, mažai tikėtina, kad galėtų pasireikšti

kliniškai reikšminga sąveika tarp tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų dalyvaujant CYP450 sistemai.

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Lytis

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

Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos farmakokinetika buvo įvertinta 8 ŽIV-1 infekuotiems paaugliams pacientams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno masė ≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams pacientams nuo 2 iki < 12 metų amžiaus (žr. 10 lentelę toliau). Tenofoviro ekspozicija, pasiekta šiems pacientams vaikams ir paaugliams, kasdien vartojusiems 245 mg geriamo tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio iki maksimalios 245 mg dozės, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

10 lentelė. Vidutiniai (\pm SN) tenofoviro farmakokinetikos parametrai pacientams vaikams ir paaugliams pagal amžiaus grupes

Dozė ir farmacinė forma	245 mg plėvele dengta tabletė nuo 12 iki < 18 metų (n = 8)	6,5 mg/kg granulės nuo 2 iki < 12 metų (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Tenofoviro ekspozicija HBV infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kasdien per burną vartojusiems po 6,5 mg tenofoviro dizoproksilio vienam kūno masės kilogramui (tablečių arba granuliu pavidalu) iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši į ekspoziciją ŽIV-1 infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kartą per parą vartojusiems 6,5 mg/kg tenofoviro dizoproksilio (maksimali tenofoviro dizoproksilio dozė buvo 245 mg).

Vaikams iki 2 metų amžiaus farmakokinetikos tyrimai atlikti nebuvo.

Inkstų nepakankamumas

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV ir HBV neinfekuotų suaugusių pacientų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu. Nepakankamumo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (normali inkstų funkcija CrCl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 10-29 ml/min.). Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng·h/ml asmenims, kurių CrCl > 80 ml/min., iki 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml ir 15 985 (45 %) ng·h/ml pacientams, sergantiems atitinkamai lengvo, vidutinio laipsnio ar sunkiu inkstų nepakankamumu.

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Viduląstelinė farmakokinetika

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

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspoziciją pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

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

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

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

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas (E 572)
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Pregelifikuotas krakmolas

Plėvelė

Glicerolio triacetatas (E 1518)
Hipromeliozė (E 464)
Laktozės monohidratas
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu po 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

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

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. vasario 5 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2011 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 204 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra 130 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Baltos, kapsulės formos plėvele dengtos 15,4 mm x 7,3 mm dydžio tabletės, kurios vienoje pusėje pažymėtos „GSI“, o kitoje pusėje – „250“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcija

Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės skirtos ŽIV-1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 28 kg iki mažiau kaip 35 kg, kuriems nustatytas atsparumas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinis poveikis, dėl ko negalima skirti pirmos eilės vaistinių preparatų, gydyti, jį derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Renkantis gydymą Viread, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistui tyrimu ir / arba konkreitiems pacientams taikytu gydymu.

Hepatito B infekcija

Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės skirtos gydyti lėtinį hepatitą B pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 28 kg iki mažiau nei 35 kg ir kuriems yra:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

ŽIV-1 ir lėtinis hepatitas B

ŽIV-1 infekcijai ir lėtiniam hepatitui B gydyti pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo 28 kg iki < 35 kg, gebantiems praryti plėvele dengtas tabletes, rekomenduojama dozė yra viena 204 mg tabletė, išgeriama 1 kartą per parą su maistu.

Informacija apie ŽIV-1 infekcija ir lėtiniu hepatitu B sergančių pacientų vaikų nuo 6 iki < 12 metų, sveriančių nuo 17 kg iki < 22 kg ir nuo 22 kg iki < 28 kg, gydymą pateikiama atitinkamai Viread 123 mg ir 163 mg plėvele dengtų tablečių Preparato charakteristikų santraukoje.

Viread taip pat tiekiamas 33 mg/g granuliu formą, skirta gydyti ŽIV-1 infekcija ir lėtiniu hepatitu B sergantiems pacientams vaikams nuo 2 iki < 12 metų, sveriantiems < 17 kg arba nesugebantiems praryti plėvele dengtų tablečių. Žr. Viread 33 mg/g granuliu Preparato charakteristikų santrauką.

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

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

Gydymo trukmė pacientams vaikams, sergantiems lėtiniu hepatitu B

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

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, kuriuos skiria mažiausiai 3–6 mėnesių tarpas) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo pradžios (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą ir HBV DNR kiekį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Galimybę nutraukti gydymą taip pat galima apsvarstyti, jeigu pasiekama stabili virusologinė supresija (t. y. mažiausiai 3 metus) – su sąlyga, kad nutraukus gydymą bus reguliariai stebimas ALT aktyvumas ir HBV DNR kiekis serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

Praleista dozė

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

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

Ypatingos pacientų grupės

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Jei kartu ŽIV ir hepatito B virusu (HBV) sergančių pacientų gydymas Viread 204 mg plėvele dengtomis tabletėmis nutraukiamas, šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti dėl hepatito paūmėjimo (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams arba lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams iki 2 metų neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Viread 204 mg plėvele dengtas tabletes reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

Prieš pradėdamas gydymą tenofoviro dizoproksiliu, visiems HBV infekuotiems pacientams turi būti pasiūlyta atlikti ŽIV antikūnų testą (žr. toliau *Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu*).

Hepatitis B

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

Kitų vaistinių preparatų vartojimas

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

Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

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

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

Atsitiktinių imčių kontroliuojamuose klinikiniuose tyrimuose, kurie truko iki 144 savaičių, skiriant tenofovirą dizoproksilį ŽIV arba HBV infekuotiems pacientams, stebėtas kaulų mineralinio tankio

(KMT) sumažėjimas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius). Šis KMT sumažėjimas paprastai pagerėdavo, nutraukus gydymą.

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

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

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

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

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

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

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

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

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

Kepenų ligos

Tenofovirus ir tenofovirus dizoproksilis nėra metabolizuojami kepenų fermentų. Buvo atliktas farmakokinetikos tyrimas ŽIV neinfekuotiems suaugusiems pacientams su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu. Šiems pacientams farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi (žr. 5.2 skyrių).

Hepatito paūmėjimas

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

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

Pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga, hepatito paūmėjimai yra ypatingai sunkūs, ir kartais jie gali būti mirtini.

Koinfekcija su hepatito C ar D virusais. Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą pacientams, kurie yra kartu infekuoti hepatito C ar D virusais, nėra.

Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu. Dėl ŽIV rezistentiškumo išsivystymo rizikos, ŽIV ir kartu HBV infekuotiems pacientams tenofovirus dizoproksilis turi būti skiriamas tik kartu su kitais tinkamais antiretrovirusiniais vaistais. Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) dažniau

pasitaiko kepenų funkcijos pokyčių. Jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti apie gydymo pertraukimą ar nutraukimą. Tačiau reikia pažymėti, kad gydymo tenofoviru metu ALT aktyvumo padidėjimas gali reikšti, jog HBV kiekis mažėja (žr. aukščiau *Hepatito paūmėjimas*).

Vartojimas kartu su tam tikrais antivirusiniais preparatais nuo hepatito C viruso

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

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

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

Kaulų nekrozė

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

Pagalbinės medžiagos

Viread 204 mg plėvele dengtų tablečių sudėtyje yra laktozės monohidrato. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, visiškas laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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

Kartu vartoti nerekomenduojama

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

Viread taip pat negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

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

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

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

Reikia vengti skirti tenofovirusą dizoproksilį kartu su nefrotoksinais vaistais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

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

Kita sąveika

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

1 lentelė. Tenofoviro dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
ANTIINFEKCINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras, ritonaviras (300 q.d., 100 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras, ritonaviras (400 b.i.d., 100 b.i.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras / Ritonaviras (300/100 b.i.d.)	Darunaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
NATI		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozino susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekiu sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli ištirti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

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

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + raltegraviras (400 mg b.i.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegraviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 46 % C _{min} : ↑ 70 %	Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Efavirenzas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑ 81 % C _{max} : ↑ 77 % C _{min} : ↑ 121 %	Kartu vartojant sofosbuvirą / velpatasvirą ir efavirenzą, tikėtinas velpatasviro koncentracijos kraujo plazmoje sumažėjimas. Gydomo sofosbuviru / velpatasviru nerekomenduojama derinti su gydymo režimais, kurių metu vartojama efavirenzo.

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.

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

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

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

Kitų vaistinių preparatų tyrimai

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo metu.

Literatūros duomenimis, įrodyta, kad tenofoviro dizoproksilio vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą sumažina HBV perdavimo iš motinos kūdikiui riziką, jei kūdikiams skiriama hepatito B imunoglobulino ir hepatito B vakcinos, o jų motinos papildomai vartoja tenofoviro dizoproksilio.

Trijų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 327 nėščioms moterims, sergančioms lėtine HBV infekcija, nuo 28-32 nėštumo savaitės iki 1-2 mėnesio po gimdymo kartą per parą buvo skiriama tenofoviro dizoproksilio (245 mg); moterys ir jų kūdikiai buvo stebimi iki 12 mėnesių po gimdymo. Vertinant šiuos duomenis, nenustatyta jokių požymių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo.

Žindymas

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

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

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

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

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

Pastebėta hepatito paūmėjimų atvejų gydomiems pacientams, taip pat ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

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

ŽIV-1 klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti suaugę pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofovirusu dizoproksiliu (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų suaugusių pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą ligoniai 144 savaites gydyti tenofovirusu dizoproksiliu pavidalu po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzu.

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

Pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio saugumo savybių pobūdis pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduotame veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

ŽIV-1 ir hepatitas B

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Laktacidozė

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

ŽIV-1

Metabolizmo rodmenys

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

Kaulų nekrozė

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

Hepatitis B

Hepatito B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniaisiais vaistais negydyti pacientai, 2,6 % tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų gydymo metu ALT aktyvumo reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinę reikšmę. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, tęsiant gydymą ALT aktyvumo reikšmės tapo normalios, o daugeliu atvejų ALT aktyvumo padidėjimas siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu $\geq 2 \log_{10}$ kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT aktyvumo padidėjimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B paūmėjimo atvejai po gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams nutraukus gydymą nuo HBV buvo nustatyta hepatito paūmėjimo klinikinių ir laboratorinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ŽIV-1.

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

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

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) (tenofoviru dizoproksilio vartojimo mediana – 331 savaitė) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoproksilio vartojimą nutraukė. Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofoviru dizoproksilio vartojimą padidėjo.

Lėtinis hepatitas B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas paremtas atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtinio hepatitu B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), 72 savaites gydyti 245 mg tenofoviru dizoproksilio doze (n = 52) arba placebo (n = 54), ir kitu atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0144), kurio metu buvo tirti 89 lėtinio hepatitu B sergantys pacientai (nuo 2 iki < 12 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoproksiliu (n = 60) arba placebo (n = 29). Tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios kaip ir stebėtosios suaugusiųjų tenofoviru dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

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

Kitos ypatingos pacientų grupės

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Vaikams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofovirą dizoproksilį nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Hepatito paūmėjimo atvejai po visiško gydymo nutraukimo

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Simptomai

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

Gydymas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Tenofoviru dizoproksilio fumaratas yra vaisto pirmtako tenofoviru dizoproksilio druska. Tenofoviras dizoproksilis yra absorbuojamas ir paverčiamas į veikliąją medžiagą tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfato (nukleotido) analogas. Po to tenofoviras, dalyvaujant ląstelių fermentams, yra paverčiamas veikliuoju metabolitu – tenofoviru difosfatu, kuris yra DNR grandinės pabaiga, ir dėl ko ji nutrūksta (angl. *obligate chain terminator*). Tenofoviru difosfato intraląstelinis skilimo pusperiodis trunka 10 valandų aktyvintose ir 50 valandų neaktyvintose periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL). Dėl tiesioginio prisijungimo konkurencijos su natūraliais deoksiribonukleotidais tenofoviru difosfatas slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę ir HBV polimerazę ir po įsiterpimo į DNR nutrūksta

viruso DNR grandinė. Tenofoviro difosfatas silpnai slopina ląstelių DNR α , β ir γ polimerazes. Tyrimų *in vitro* duomenimis, esant koncentracijai iki 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofovirus taip pat neturi jokio poveikio mitochondrijų DNR sintezei ar pieno rūgšties gamybai.

Duomenys apie ŽIV

Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro. Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukines laboratorines ŽIV-1_{III}B padermes slopinti 50 % (EK₅₀) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6 $\mu\text{mol/l}$, o pirmines ŽIV-1 B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovirus taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F,G, O bei ŽIV_{BaL} pirminiuose monocituose / makrofaguose. Tenofovirus *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK₅₀ MT-4 ląstelėse yra 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis \log_{10} plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG₂₄) buvo -0,03 \log_{10} kopijų/ml ir -0,61 \log_{10} kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir tenofoviro dizoproksilio 245 mg ($p < 0,0001$). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistiškai reikšmingas tenofoviro dizoproksilio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG₂₄), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/ mm^3 , o placebo grupėje -11 ląstelių/ mm^3 ($p = 0,0008$). Antivirusinis atsakas į tenofovirą dizoproksilį išliko 48 savaites (DAVG₄₈ buvo -0,57 \log_{10} kopijų/ml, pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksilio 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

144 savaitių dvigubai koduoto GS-99-903 tyrimo aktyviai kontroliuojamos fazės metu, buvo tiriamas tenofoviro dizoproksilio 245 mg veiksmingumas ir saugumas, lyginant su stavudinu, kai jie vartojami kartu su lamivudinu ir efavirenzu ŽIV-1 infekuotiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 279 ląstelių/ mm^3 , vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis – 4,91 \log_{10} kopijų/ml; 19 % pacientų turėjo simptominę ŽIV-1 infekciją ir 18 % sirgo AIDS. Pacientai buvo paskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR ir CD4 kieki. 43 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 39 % pacientų CD4 ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/ml.

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

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

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

Duomenys apie HBV

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio poveikio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompenсуotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydymas buvo skirtas pacientams, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus adefoviro dipivoksiliu ir pacientus, kuriems iš pradžių buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančios mutacijos. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

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

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

Abiejų tyrimų duomenimis, pagal pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, t. y. visišką atsaką (apibrėžiamą kaip HBV DNR kiekis, kuris yra < 400 kopijų/ml, ir bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo), tenofoviras dizoproksilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefoviro dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs (tai apibūdina bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. toliau 3 lentelę).

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

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

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
Rodiklis	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 125	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 90
Visiškas atsakas (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija				
Histologinis atsakas (%) ^b	72	69	74	68
Vidutinis HBV DNR kiekio sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana^c (log ₁₀ kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	76	77	68*	54
Serologija (%)				
HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p < 0,05, palyginus su adefoviro dipivoksiliu.

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

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

^c HBV DNR kiekio pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR kiekio ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo normos ribas, populiacijoje.

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

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

Sujungus GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimų duomenis nustatyta, kad nukleozidiniais vaistais anksčiau gydytų (n = 51) ir jais negydytų (n = 375) pacientų bei prieš pradėdant tyrimą normalų ALT aktyvumą (n = 21) ir pakitusį ALT aktyvumą turinčių pacientų (n = 405) atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu buvo panašus. Keturiasdešimt devyni (iš 51) nukleozidiniais vaistais gydyti pacientai anksčiau buvo gydyti lamivudinu. Visišką atsaką į gydymą pasiekė septyniasdešimt

trys procentai nukleozidiniai vaistais gydytų ir 69 % jais negydytų pacientų, o 90 % nukleozidiniai vaistiniai preparatais gydytų pacientų ir 88 % nukleozidiniai vaistiniai preparatais negydytų pacientų HBV DNR kiekis sumažėjo iki < 400 kopijų/ml. Visiems normalų pradinį ALT aktyvumą turėjusiems pacientams ir 88 % pakitusį pradinį ALT aktyvumą turėjusiems pacientams HBV DNR kiekis sumažėjo iki < 400 kopijų/ml.

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

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai koduoto 48 savaičių trukmės gydymo (245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio doze), pacientai be pertraukos perėjo prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose dalyvavusių atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės.

Nustatyta, kad tęsiant gydymą tenofoviru dizoproksiliu 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitėmis išliko virusų supresija, biocheminis ir serologinis atsakas (žr. toliau 4 ir 5 lenteles).

4 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 125					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^e	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁿ Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

5 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	26/23	29/23	34/25	38/30	37/25	30/20	24/20	33/26	36/30	38/31	40/31	35/24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/4	8/6 ^g	11/8 ^g	11/8 ^l	12/8 ^l	15/12 ^l	6/5	8/7 ^g	8/7 ^g	10/10 ^l	11/10 ^l	13/11 ^l

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

^g Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, įskaitant duomenis, surinktus prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-ITT).

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

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

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

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

^l Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

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

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

6 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su histologiniais duomenimis prieš pradedant tyrimą

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

^a Histologijos analizė buvo atliekama tik toje pacientų populiacijoje, kurioje buvo gauti kepenų biopsijos duomenys (nebuvo gauti duomenys – neįtraukti į analizę) iki 240-osios savaitės. Atsakas, nustatytas pridėjus emtricitabiną, nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus tai buvo iš viso 17 tiriamųjų).

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

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

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

Patirtis su kartu ŽIV infekuotais pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu

Atsitiktinių imčių, 48 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo (ACTG 5127 tyrimo) duomenimis, kai ŽIV-1 ir kartu lėtiniu hepatitu B infekuotiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu, buvo paskirta 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log₁₀ kopijų/ml (n = 27). Gydant 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze, pacientams, kurių 48 savaitės duomenys gauti, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekio pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log₁₀ kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT aktyvumas buvo normalus.

Patirtis su persistuojančių viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)

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

Patirtis su dekompensuota kepenų liga sergančiais pacientais 48-ąją savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)

Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoproksilio (n = 45), emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio (n = 45) bei entekaviro (n = 22) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientams tyrimo pradžioje nustatyti CPT balo vidurkis buvo 7,2, HBV DNR kiekio vidurkis – 5,8 log₁₀ kopijų/ml ir ALT aktyvumo serume vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19/45) pacientų mažiausiai 6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9/45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviro

dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) tyrimo pradžioje turėjo rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančias mutacijas. Bendrinės pagrindinės, saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

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

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

7 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo rodikliai dekompenzuota liga sirgusiems pacientams 48 savaitę

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

^a p= 0,622 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę,

^b p= 1,000 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę.

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

Naudojant analizę (kai tyrimo nebaigimas / gydymo keitimas = neefektyvumas) buvo nustatyta, kad 168-ąją savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekavirą, buvo pasiektas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml.

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

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą tyrimą (GS-US-174-0121), kuriame dalyvavo HBeAg teigiami ir

HBeAg neigiami pacientai (n = 280), kuriems yra kompensuota kepenų liga, kuriems pasireiškė viremija (HBV DNR $\geq 1\ 000$ TV/ml) bei kuriems genotipine analize buvo įrodytas rezistentiškumas lamivudinui (rtM204I/V +/- rtL180M). Prieš pradėdant tyrimą tik penki pacientai turėjo su rezistentiškumu adefovirui susijusias mutacijas. Šimtas keturiasdešimt vienas ir 139 suaugę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti atitinkamai į tenofovirą dizoprosilolio ir emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio grupes. Prieš pradėdant tyrimą demografiniai tiriamųjų rodikliai šiose dvejose gydymo grupėse buvo panašūs: prieš pradėdant tyrimą 52,5 % tiriamųjų buvo HBeAg neigiami, 47,5 % tiriamųjų buvo HBeAg teigiami, atitinkamai vidutinis HBV DNR kiekis buvo 6,5 log₁₀ kopijų/ml, o ALT aktyvumo vidurkis buvo 79 V/l.

Pasibaigus 240 gydymo savaitėi, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofovirą dizoprosilolio grupę, buvo nustatytas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų (65 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio savaitėi, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofovirą dizoprosilolio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tenofovirą dizoprosilolio tiriamųjų grupėje nustatytas HBsAg netekimas, tačiau anti-HBe serokonversijos nenustatyta. Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoprosilolio grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, o 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

Klinikinis atsparumas

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

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

GS-US-174-0108 tyrimo metu 45 pacientai (įskaitant 9 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliumi mutacijos), iki 168 savaičių buvo gydomi tenofoviru dizoprosilolio. Genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 6 iš 8 pacientų, kurių HBV DNR kiekis 48-ąją savaitę buvo > 400 kopijų/ml. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosilolio, nestebėta. Po 48 savaičių 5 tenofovirą dizoprosilolio grupės tiriamiesiems buvo atlikta genotipo analizė. Amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosilolio, nestebėta nė vienam tiriamajam.

GS-US-174-0121 tyrimo metu 141 pacientas, kuriam tyrimo pradžioje buvo nustatytas rezistentiškumas lamivudinui lemiančios pakaitos, iki 240 savaičių buvo gydomas tenofoviru dizoprosilolio. Iki paskutinio gydymo TDF momento iš viso 4 pacientams pasireiškė viremijos epizodai (HBV DNR kiekis > 400 kopijų/ml). Genų sekos duomenys pagal HBV izoliatų poras

(pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 2 iš šių 4 pacientų. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosiliui, nestebėta.

Vartojimo paaugliams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių iki 72 savaičių buvo gydomi koduotu tenofoviru dizoprosiliu, tada 51 iš 52 pacientų taikytas atviras gydymas tenofoviru dizoprosiliu (TDF-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturi pacientai (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių 72 savaites vartojo koduotą placebą, tada 52 iš 54 pacientų buvo skiriamas tenofoviras dizoprosilis (PLB-TDF grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoprosiliui, nestebėta.

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

Vaikų populiacija

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

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

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

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

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

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

Po 72 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 72 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu (TDF-TDF grupė): 192-ąją savaitę 86,5 % (45 iš 52) TDF-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą TDF (PLB-TDF grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192-ąją savaitę 74,1 % (40 iš 54) PLB-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Pacientų dalis, kuriems 192-ąją savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo 75,8 % (25 iš 33) TDF-TDF grupės tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, ir 100,0 % (2 iš 2) tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg neigiami. Anti-HBe serokonversija 192-ąją savaitę nustatyta panašioms procentinėms TDF-TDF ir PLB-TDF grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0115 metu, santrauka yra pateikta 8 lentelėje.

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

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs juosmeninės stuburo dalies KMT ^b	NA	NA	1,9 % (1 tiriamasis)	0 %	3,8 % (2 tiriamieji)	3,7 % (2 tiriamieji)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs bendras KMT ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tiriamasis)
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a KMT Z-balai pagal ūgį ir svorį nekoreguoti

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Tyrimo GS-US-174-0144 89 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 12 metų, sergantys lėtiniu hepatitu B, vartojo tenofovirą dizoproksilį po 6,5 mg/kg (maksimali dozė buvo 245 mg) (n = 60) arba placebo (n = 29) kartą per parą 48 savaites. Tiriamieji turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviru dizoproksiliu, jiems HBV DNR kiekis turėjo būti > 10⁵ kopijų/ml (~ 4,2 log₁₀ TV/ml) ir ALT aktyvumas > 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu. 48-ąją savaitę 77 % (46 iš 60) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 7 % (2 iš 29) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). 48-ąją savaitę šešiasdešimt šešiams procentams (38 iš 58) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 15 % (4 iš 27) pacientų placebo grupėje. Dvidešimt penki procentai (14 iš 56) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 24 % (7 iš 29) pacientų placebo grupėje pasiekė HBeAg serokonversiją 48-ąją savaitę.

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

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

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

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

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

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
Kumuliacinis juosmeninės stuburo dalies KMT ^a sumažėjimas ≥ 4 % nuo tyrimo pradžios	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %

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

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

In vitro tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, esant koncentracijai, daug didesnei nei susidaranti *in vivo* (vidutiniškai 300 kartų), tenofovirus *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent viena svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Esant 100 µmol/l tenofoviro dizoproksilio koncentracijai jis neturi jokio poveikio nei vienai CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2 – pastarojo substratų metabolizmas nedaug (6 %), bet statistiškai reikšmingai sumažėja. Remiantis šiais duomenimis, mažai tikėtina, kad galėtų pasireikšti

kliniškai reikšminga sąveika tarp tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų dalyvaujant CYP450 sistemai.

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Lytis

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

Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos farmakokinetika buvo įvertinta 8 ŽIV-1 infekuotiems paaugliams pacientams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno masė ≥ 35 kg, ir 23 ŽIV-1 infekuotiems vaikams pacientams nuo 2 iki < 12 metų amžiaus (žr. 10 lentelę toliau). Tenofoviro ekspozicija, pasiekta šiems pacientams vaikams ir paaugliams, kasdien vartojusiems 245 mg geriamo tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno svorio tenofoviro dizoproksilio iki maksimalios 245 mg dozės, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

10 lentelė. Vidutiniai (\pm SN) tenofoviro farmakokinetikos parametrai pacientams vaikams ir paaugliams pagal amžiaus grupes

Dozė ir farmacinė forma	245 mg plėvele dengta tabletė nuo 12 iki < 18 metų (n = 8)	6,5 mg/kg granulės nuo 2 iki < 12 metų (n = 23)
C_{max} ($\mu\text{g/ml}$)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} ($\mu\text{g}\cdot\text{h/ml}$)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

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

Tenofoviro ekspozicija HBV infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kasdien per burną vartojusiems po 6,5 mg tenofoviro dizoproksilio viename kūno masės kilogramui (tablečių arba granuliu pavidalu) iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši į ekspoziciją ŽIV-1 infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kartą per parą vartojusiems 6,5 mg/kg tenofoviro dizoproksilio (maksimali tenofoviro dizoproksilio dozė buvo 245 mg).

Vaikams iki 2 metų amžiaus farmakokinetikos tyrimai atlikti nebuvo.

Inkstų nepakankamumas

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoproksilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV ir HBV neinfekuotų suaugusių pacientų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu. Nepakankamumo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu kreatinino klirensu (normali inkstų funkcija CrCl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 10-29 ml/min.). Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng·h/ml asmenims, kurių CrCl > 80 ml/min., iki 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml ir 15 985 (45 %) ng·h/ml pacientams, sergantiems atitinkamai lengvo, vidutinio laipsnio ar sunkiu inkstų nepakankamumu.

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Viduląstelinė farmakokinetika

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

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo iiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspozicijai pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

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

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

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

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmeliozės natrio druska
Laktozės monohidratas
Magnio stearatas (E 572)
Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)
Pregelifikuotas krakmolas

Plėvelė

Glicerolio triacetatas (E 1518)
Hipromeliozė (E 464)
Laktozės monohidratas
Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu po 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/008
EU/1/01/200/009

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. vasario 5 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2011 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 245 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

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

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Vienoje tabletėje yra 156 mg laktozės (monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė (tabletė).

Šviesiai mėlynos migdolo formos plėvele dengtos 16,8 mm x 10,3 mm dydžio tabletės, kurios vienoje pusėje pažymėtos „GILEAD“ ir „4331“, o kitoje pusėje – „300“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcija

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

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

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

Renkantis gydymą Viread, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistui tyrimu ir / arba konkreitiems pacientams taikytu gydymu.

Hepatito B infekcija

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

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

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

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

ŽIV-1 ir lėtinis hepatitas B

Suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ≥ 35 kg:

ŽIV ar lėtinio hepatito B gydymui rekomenduojama Viread dozė yra 245 mg (1 tabletė), išgeriama 1 kartą per parą su maistu.

Viread taip pat tiekiamas 33 mg/g granulių forma suaugusiųjų ir paauglių, kuriems netinka kietoji vaisto forma, ŽIV-1 infekcijos ir lėtinio hepatito B gydymui.

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

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

Gydymo trukmė suaugusiesiems ir paaugliams, sergantiems lėtiniu hepatitu B

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

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, kuriuos skiria mažiausiai 3–6 mėnesių tarpas) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo praradimo (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT aktyvumą ir HBV DNR kiekį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Galimybę nutraukti gydymą taip pat galima apsvarstyti, jeigu pasiekiami stabili virusologinė supresija (t. y. mažiausiai 3 metus) – su sąlyga, kad nutraukus gydymą bus reguliariai stebimas ALT aktyvumas ir HBV DNR kiekis serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

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

Vaikų populiacija

Viread taip pat tiekiamas granulių forma ŽIV-1 infekcijos ir lėtinio hepatito B gydymui pacientams vaikams nuo 2 iki < 12 metų ir mažesnio stiprumo tablečių forma, skirta ŽIV-1 infekcijos ir lėtinio hepatito B gydymui pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų (žr. 5.1 skyrių). Žr. Viread 33 mg/g granulių ir Viread 123 mg, 163 mg ir 204 mg plėvele dengtų tablečių Preparato charakteristikų santrauką.

Tenofoviro dizoproksilio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams arba lėtinio hepatitu B sergantiems vaikams iki 2 metų neištirtas. Duomenų nėra.

Praleista dozė

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

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

Ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Suaugusieji

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

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

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

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

Pacientams, kurie negali vartoti tenofoviro dizoproksilio granulių, gali būti laikomasi ilgesnio dozavimo intervalo naudojant 245 mg plėvele dengtas tabletes. 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė galima skirti kas 48 valandas, remiantis vienkartinės dozės farmakokinetinių duomenų modeliavimu ŽIV neužkrėstiems ir HBV neinfekuotiems asmenims su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant galutinės fazės inkstų funkcijos nepakankamumą, reikalaujantį hemodializės, bet tai nėra patvirtinta klinikiniais tyrimais. Todėl tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

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

Pacientams, kurie negali vartoti tenofoviro dizoproksilio granulių ir kuriems kito gydymo nėra, gali būti laikomasi toliau nurodyto ilgesnio dozavimo intervalo naudojant 245 mg plėvele dengtas tabletes.

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

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

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

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

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

Vaikai ir paaugliai

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

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

Vartojimo metodas

Viread tabletės reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

Tenofoviras dizoproksilis tiekiamas ir granulių forma, skirta pacientams, kuriems sunku ryti plėvele dengtas tabletes. Tačiau išskirtiniais atvejais Viread 245 mg plėvele dengtos tabletės gali būti skiriamos ištirpinant tabletę mažiausiai 100 ml vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

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

Hepatitis B

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

Kitų vaistinių preparatų vartojimas

- Viread negalima skirti kartu su jokiais kitais vaistinėmis preparatais, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido.
- Viread taip pat negalima paskirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.
- Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

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

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. bet kuriam suaugusiam pacientui, gaunančiam tenofovirą dizoproksilį, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai ištirti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Jeigu suaugusio paciento kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą tenofoviru dizoproksiliu. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą tenofoviru dizoproksiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

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

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

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Suaugę pacientai su < 50 ml/min. kreatinino klirensu, įskaitant hemodializuojamus pacientus

Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviras dizoproksilis yra saugus ir veiksmingas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Todėl tenofovira dizoproksilį galima vartoti tik tuo atveju, jei gydymo galima naudoti viršija galimą riziką. Pacientams su sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) ir pacientams, kuriems reikalinga hemodializė, skirti tenofoviro dizoproksilio nerekomenduojama. Jei kito gydymo nėra, turi būti suderintas dozavimo intervalas ir reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Poveikis kaulams

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

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

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

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

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

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

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika
Taikomos tokios pat rekomendacijos kaip suaugusiesiems (žr. aukščiau).

Inkštų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

Viread gali sukelti KMT sumažėjimą. Tenofoviro dizoproksilio įtakotų KMT pokyčių poveikis ilgalaikėi kaulų būklei ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus (žr. 5.1 skyrių).

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

Kepenų ligos

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

Duomenų apie tenofoviro dizoproksilio saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga, kuri pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją vertinama > 9 balų, yra labai mažai. Šie pacientai gali turėti didesnę sunkių kepenų ar inkštų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką. Dėl to šiai pacientų populiacijai turi būti atidžiai stebimi hepatobiliariniai ir inkštų rodikliai.

Hepatito paūmėjimas

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

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

Pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga, hepatito paūmėjimai yra ypatingai sunkūs, ir kartais jie gali būti mirtini.

Koinfekcija su hepatito C ar D virusais. Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą pacientams, kurie yra kartu infekuoti hepatito C ar D virusais, nėra.

Koinfekcija su ŽIV-1 ir hepatito B virusu. Dėl ŽIV rezistentiškumo išsivystymo rizikos, ŽIV ir kartu HBV infekuotiems pacientams tenofoviras dizoproksilis turi būti skiriamas tik kartu su kitais tinkamais antiretrovirusiniais vaistais. Pacientams, jau sergantiems kepenų funkcijos sutrikimu, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, skiriant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą (KARG) dažniau pasitaiko kepenų funkcijos pokyčių. Jų būklę reikia stebėti laikantis įprastinės tvarkos. Jeigu kepenų funkcija tokiems pacientams blogėja, reikia pagalvoti apie gydymo pertraukimą ar nutraukimą. Tačiau

reikia pažymėti, kad gydymo tenofoviru metu ALT aktyvumo padidėjimas gali reikšti, jog HBV kiekis mažėja (žr. aukščiau *Hepatitis paūmėjimas*).

Vartojimas kartu su tam tikrais antivirusiniais preparatais nuo hepatito C viruso

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

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

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

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems toli pažengusia ŽIV liga, ir (arba) ilgai gydomiems KARG.

Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Senyviems pacientams

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

Pagalbinės medžiagos

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

Šio vaistinio preparato tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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

Kartu vartoti nerekomenduojama

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

Viread taip pat negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

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

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

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

Reikia vengti skirti tenofovirą dizoproksilį kartu su nefrotoksinais vaistais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

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

Kita sąveika

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

1 lentelė. Tenofoviro dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
ANTIINFEKGINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras, ritonaviras (300 q.d., 100 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras, ritonaviras (400 b.i.d., 100 b.i.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras / Ritonaviras (300/100 b.i.d.)	Darunaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviro koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
NATI		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanozinu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktatacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekiu sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli iširti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Adefoviro dipivoksilis	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.4 skyrių).
Entekaviras	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir entekaviro nebuvo.
Antivirusinės medžiagos nuo hepatito C viruso		
Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg/245 mg q.d.) ¹	<p>Ledipasviras: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 %</p> <p>Atazanaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Ritonaviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 %</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %</p>	<p>Dėl tenofoviro dizoproksilio, ledipasviro / sofosbuviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su ledipasviru / sofosbuviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas.</p> <p>Jei kitų alternatyvų nėra, tokį derinį reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviro dizoproksilio fumaratu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + atazanaviras / ritonaviras (300 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 42 % Velpatasviras: AUC: ↑ 142 % C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 301 % Atazanaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 39 % Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 29 % Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 55 % C _{min} : ↑ 39 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir atazanaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓28 % C _{max} : ↓38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓24 % C _{min} : ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑39 % C _{max} : ↑55 % C _{min} : ↑52 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviru dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + lopinaviras / ritonaviras (800 mg / 200 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : ↑ 63 % Lopinaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir lopinaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviru / velpatasviru ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviru arba kobicistatu) neištirtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoprosililo
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoprosililis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.

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

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

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

Kitų vaistinių preparatų tyrimai

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

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

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su tenofoviru dizoprosilium susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro dizoprosililo vartojimą nėštumo metu.

Literatūros duomenimis, įrodyta, kad tenofoviro dizoprosililo vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą sumažina HBV perdavimo iš motinos kūdikiui riziką, jei kūdikiams skiriama hepatito B imunoglobulino ir hepatito B vakcinos, o jų motinos papildomai vartoja tenofoviro dizoprosililo.

Trijų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 327 nėščioms moterims, sergančioms lėtine HBV infekcija, nuo 28-32 nėštumo savaitės iki 1-2 mėnesio po gimdymo kartą per parą buvo skiriama tenofoviro dizoprosililo (245 mg); moterys ir jų kūdikiai buvo stebimi iki 12 mėnesių po gimdymo. Vertinant šiuos duomenis, nenustatyta jokių požymių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo.

Žindymas

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

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

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

Vaisingumas

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

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

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

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

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

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

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

Pastebėta hepatito paūmėjimų atvejų gydomiems pacientams, taip pat ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

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

ŽIV-1 klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofoviru dizoprosilolio (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą ligoniai 144 savaites gydyti tenofoviru dizoprosilolio pavidalu po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzu.

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

Pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio saugumo savybių pobūdis pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduotame veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

ŽIV-1 ir hepatitas B.

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Laktacidozė

Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukeltantys

laktacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

ŽIV-1.

Metabolizmo rodmenys

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

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

Kaulų nekrozė

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

Hepatitis B.

Hepatitis B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniai vaistais negydyti pacientai, 2,6 % tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų gydymo metu ALT aktyvumo reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinę reikšmę. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, tęsiant gydymą ALT aktyvumo reikšmės tapo normalios, o daugeliu atvejų ALT aktyvumo padidėjimas siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu $\geq 2 \log_{10}$ kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT aktyvumo padidėjimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Hepatitis B paūmėjimo atvejai po gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams nutraukus gydymą nuo HBV buvo nustatyta hepatitis B paūmėjimo klinikinių ir laboratorinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ŽIV-1

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

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

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) (tenofoviru dizoproksilio vartojimo mediana – 331 savaitė) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoproksilio vartojimą nutraukė. Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofoviru dizoproksilio vartojimą padidėjo.

Lėtinis hepatitas B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas paremtas atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtinio hepatitu B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), 72 savaites gydyti 245 mg tenofoviru dizoproksilio doze (n = 52) arba placebo (n = 54), ir atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0144), kurio metu buvo tirti 89 lėtinio hepatitu B sergantys pacientai (nuo 2 iki < 12 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoproksiliu (n = 60) arba placebo (n = 29). Tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios kaip ir stebėtosios suaugusiųjų tenofoviru dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

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

Kitos ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

Tenofoviru dizoproksilio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams tirtas nebuvo. *Senyviems* pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl tenofoviru dizoproksiliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

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

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

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

4.9 Perdozavimas

Simptomai

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

Gydymas

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

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

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

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Tenofoviru dizoproksilio fumaratas yra vaisto pirmtako tenofoviru dizoproksilio druska. Tenofoviras dizoproksilis yra absorbuojamas ir paverčiamas į veikliąją medžiagą tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfato (nukleotido) analogas. Po to tenofoviras, dalyvaujant ląstelių fermentams, yra paverčiamas veikliuoju metabolitu – tenofoviru difosfatu, kuris yra DNR grandinės pabaiga, ir dėl ko

ji nutrūksta (angl. *obligate chain terminator*). Tenofoviro difosfato intraląstelinis skilimo pusperiodis trunka 10 valandų aktyvintose ir 50 valandų neaktyvintose periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL). Dėl tiesioginio prisijungimo konkurencijos su natūraliais deoksiribonukleotidais tenofoviro difosfatas slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę ir HBV polimerazę ir po įsiterpimo į DNR nutrūksta viruso DNR grandinė. Tenofoviro difosfatas silpnai slopina ląstelių DNR α , β ir γ polimerazes. Tyrimų *in vitro* duomenimis, esant koncentracijai iki 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofovirus taip pat neturi jokio poveikio mitochondrijų DNR sintezei ar pieno rūgšties gamybai.

Duomenys apie ŽIV

Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro. Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukines laboratorines ŽIV-1_{IIIb} padermes slopinti 50 % (EK₅₀) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6 $\mu\text{mol/l}$, o pirmines ŽIV-1 B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1 $\mu\text{mol/l}$. Tenofovirus taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F,G, O bei ŽIV_{BaL} pirminiuose monocituose / makrofaguose. Tenofovirus *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK₅₀ MT-4 ląstelėse yra 4,9 $\mu\text{mol/l}$).

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

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

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

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis \log_{10} plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG₂₄) buvo -0,03 \log_{10} kopijų/ml ir -0,61 \log_{10} kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir tenofoviro dizoproksilio 245 mg ($p < 0,0001$). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistiškai reikšmingas tenofoviro dizoproksilio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG₂₄), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/ mm^3 , o placebo grupėje -11 ląstelių/ mm^3 ($p = 0,0008$). Antivirusinis atsakas į tenofovirą dizoproksilį išliko 48 savaites (DAVG₄₈ buvo -0,57 \log_{10} kopijų/ml, pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksilio 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

144 savaitių dvigubai koduoto GS-99-903 tyrimo aktyviai kontroliuojamos fazės metu, buvo tiriamas tenofoviro dizoproksilio 245 mg veiksmingumas ir saugumas, lyginant su stavudinu, kai jie vartojami kartu su lamivudinu ir efavirenzu ŽIV-1 infekuotiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 279 ląstelių/ mm^3 ,

vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis – 4,91 log₁₀ kopijų/ml; 19 % pacientų turėjo simptominę ŽIV-1 infekciją ir 18 % sirgo AIDS. Pacientai buvo paskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR ir CD4 kieki. 43 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 39 % pacientų CD4 ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/ml.

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

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

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

Duomenys apie HBV

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

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

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio poveikio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompenсуotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydymas buvo skirtas pacientams, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus adefoviro dipivoksiliu ir pacientus, kuriems iš pradžių buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančios mutacijos. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

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

3 lentelėje pateikiami dviejų atsitiktinių imčių III fazės dvigubai koduotų tyrimų, trukusių 48 savaites ir palyginusių tenofoviro dizoproksilio bei adefoviro dipivoksilio poveikį kompensuotą kepenų ligą

turintiems suaugusiems pacientams, rezultatai. GS-US-174-0103 tyrime dalyvavo 266 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg teigiami pacientai, o GS-US-174-0102 tyrime dalyvavo 375 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai.

Abiejų tyrimų duomenimis, pagal pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, t. y. visišką atsaką (apibrėžiamą kaip HBV DNR kiekis, kuris yra < 400 kopijų/ml, ir bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo), tenofoviras dizoproksilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefoviro dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviru dizoproksilio doze su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviru dizoproksilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs (tai apibūdina bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. toliau 3 lentelę).

GS-US-174-0103 tyrime pacientų, kuriems 48-ąją savaitę ALT aktyvumas buvo normalus ir kuriems buvo pasiektas HBsAg netekimas, dalis buvo reikšmingai didesnė tenofoviru dizoproksilio vartojusių grupėje, lyginant su adefoviro dipivoksilio grupe (žr. toliau 3 lentelę).

3 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems pacientams 48-ąją savaitę

Rodiklis	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 250	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 125	245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 176	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 90
Visiškas atsakas (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija				
Histologinis atsakas (%) ^b	72	69	74	68
HBV DNR kiekio sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana^c (log ₁₀ kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizavęsis ALT^d	76	77	68*	54
Serologija (%)				
HBeAg netekimas/serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p < 0,05, palyginus su adefoviro dipivoksiliu.

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

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

^c HBV DNR kiekio pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR kiekio ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo normos ribas, populiacijoje.

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

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

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

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

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai kodo 48 savaičių trukmės gydymo (245 mg tenofoviru dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio doze), pacientai be pertraukos perėjo prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose dalyvavusių atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės. Nustatyta, kad tęsiant gydymą tenofoviru dizoproksiliu 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitėmis išliko virusų supresija, biocheminis ir serologinis atsakas (žr. toliau 4 ir 5 lenteles).

4 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)											
	245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 250						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 125					
Savaitė	96 ^b	144 ^e	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

ⁿ Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizaproksilis).

° 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas.
 P 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.
 n/a = *not applicable* (duomenys nebūtinai).

5 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%)												
HBeAg netekimas/ serokonversija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

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

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

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

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

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

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

^g Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, įskaitant duomenis, surinktus prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-ITT).

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

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

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

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

^l Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizoproksilis).

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

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

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

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

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

6 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su histologiniais duomenimis prieš pradedant tyrimą

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

^a Histologijos analizė buvo atliekama tik toje pacientų populiacijoje, kurioje buvo gauti kepenų biopsijos duomenys (nebuvo gauti duomenys – neįtraukti į analizę) iki 240-osios savaitės. Atsakas, nustatytas pridėjus emtricitabiną nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus tai buvo iš viso 17 tiriamųjų).

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

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

^d 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoprosililiu.

Patirtis su kartu ŽIV infekuotais pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu

Atsitiktinių imčių, 48 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo (ACTG 5127 tyrimo) duomenimis, kai ŽIV ir kartu lėtiniu hepatitu B infekuotiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu, buvo paskirta 245 mg tenofoviro dizoprosililio dozė, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log₁₀ kopijų/ml (n = 27). Gydant 245 mg tenofoviro dizoprosililio doze, pacientams, kurių 48 savaitės duomenys gauti, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekio pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log₁₀ kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT aktyvumas buvo normalus.

Patirtis su persistuojančių viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)

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

Patirtis su dekompensuota kepenų liga sergančiais pacientais 48-ąją savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)

Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoprosililio (n = 45), emtricitabino ir tenofoviro dizoprosililio (n = 45) bei entekaviro (n = 22) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoprosililio grupėje pacientams tyrimo pradžioje nustatyti CPT balo vidurkis buvo 7,2, HBV DNR kiekio vidurkis – 5,8 log₁₀ kopijų/ml ir ALT aktyvumo serume vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19/45) pacientų mažiausiai 6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9/45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviro

dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) tyrimo pradžioje turėjo rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančias mutacijas. Bendrinės pagrindinės saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

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

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

7 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo rodikliai dekompenzuota liga sirgusiems pacientams 48-ąją savaitę

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

^a p= 0,622 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę,

^b p= 1,000 lyginant jungtines gydymo su tenofoviru grupes ir entekaviro grupę.

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

Naudojant analizę (kai tyrimo nebaigimas / gydymo keitimas = neefektyvumas) buvo nustatyta, kad 168-ąją savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekavirą, buvo pasiektas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml.

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

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

Pasibaigus 240 gydymo savaitei, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, buvo nustatytas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų (65 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu savaitei, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tenofoviro dizoproksilio tiriamųjų grupėje nustatytas HBsAg netekimas, tačiau anti-HBe serokonversijos nenustatyta. Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, o 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

Klinikinis atsparumas

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

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

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

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

Vartojimo paaugliams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių iki 72 savaičių buvo gydomi koduotu tenofoviru dizoproksiliu, tada 51 iš 52 pacientų taikytas atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu (tenofoviro dizoproksilio -tenofoviro dizoproksilio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturi pacientai (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių 72 savaites vartojo koduotą placebo, tada 52 iš 54 pacientų buvo skiriamas tenofoviras dizoproksilis (PLB-tenofoviro dizoproksilio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta.

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

Vaikų populiacija

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

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

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

koncentracija nustatyta 91 % pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 94 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje.

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

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

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

Po 72 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 72 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu (tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupė): 192-ąją savaitę 86,5 % (45 iš 52) tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą tenofoviru dizoproksiliu (PLB-tenofoviro dizoproksilio grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192-ąją savaitę 74,1 % (40 iš 54) PLB-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Pacientų dalis, kuriems 192-ąją savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo

75,8 % (25 iš 33) tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, ir 100,0 % (2 iš 2) tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg neigiami. Anti-HBe serokonversija 192-ąją savaitę nustatyta panašioms procentinėms tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio ir PLB-tenofoviro dizoproksilio grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0115 metu, santrauka yra pateikta 8 lentelėje.

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

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs juosmeninės stuburo dalies KMT ^b	NA	NA	1,9 % (1 tiriamasis)	0 %	3,8 % (2 tiriamieji)	3,7 % (2 tiriamieji)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs bendras KMT ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tiriamasis)
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a KMT Z-balai pagal ūgį ir svorį nekoreguoti

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Tyrimo GS-US-174-0144 89 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 12 metų, sergantys lėtiniu hepatitu B, vartojo tenofoviro dizoproksilį po 6,5 mg/kg (maksimali dozė buvo 245 mg) (n = 60) arba placebo (n = 29) kartą per parą 48 savaites. Tiriamieji turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviro dizoproksiliu, jiems HBV DNR kiekis turėjo būti > 10⁵ kopijų/ml (~ 4,2 log₁₀ TV/ml) ir ALT aktyvumas > 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu. 48-ąją savaitę 77 % (46 iš 60) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 7 % (2 iš 29) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). 48-ąją savaitę šešiasdešimt šešiams procentams (38 iš 58) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 15 % (4 iš 27) pacientų placebo grupėje. Dvidešimt penki procentai (14 iš 56) pacientų tenofoviro

dizoproksilio grupėje ir 24 % (7 iš 29) pacientų placebo grupėje pasiekė HBeAg serokonversiją 48-ąją savaitę.

Atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu tarp anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų tiriamųjų buvo panašus – 76 % (38 iš 50) anksčiau negydytų tiriamųjų ir 80 % (8 iš 10) anksčiau gydytų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu taip pat buvo panašus tarp tyrimo pradžioje HBeAg neigiamų ir HBeAg teigiamų tiriamųjų – 77 % (43 iš 56) HBeAg teigiamų ir 75,0 % (3 iš 4) HBeAg neigiamų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Tyrimo pradžioje HBV genotipų pasiskirstymas tarp TDF ir placebo grupių buvo panašus. Daugumos tiriamųjų genotipas buvo arba C (43,8 %), arba D (41,6 %), o genotipai A ir B pasitaikė rečiau ir buvo panašaus dažnio (kiekvienas po 6,7 %). Tik 1 tiriamąjį, atsitiktinių imčių būdu paskirto į TDF grupę, genotipas tyrimo pradžioje buvo E. Apskritai atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu buvo panašus A, B, C ir E genotipo tiriamiesiems [75–100 % tiriamųjų pasiekė HBV DNR kiekį < 400 kopijų/ml (69 TV/ml) 48-ąją savaitę], o mažesnis atsako dažnis buvo D genotipo infekcija sergančių tiriamųjų grupėje (55 %).

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

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

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

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

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

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

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

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

5.2 Farmakokinetinės savybės

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

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

Absorbcija

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

Pasiskirstymas

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

Biotransformacija

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

Eliminacija

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

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

Tiesinis / netiesinis pobūdis

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

Amžius

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

Lytis

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

Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

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

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

Tenofoviro ekspozicija HBV infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kasdien per burną vartojusiems po 6,5 mg tenofoviro dizoproksilio vienam kūno masės kilogramui (tablečių arba granulių pavidalu) iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši į ekspoziciją *ŽIV-1* infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kartą per parą vartojusiems 6,5 mg/kg tenofoviro dizoproksilio (maksimali tenofoviro dizoproksilio dozė buvo 245 mg).

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

Inkstų nepakankamumas

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

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

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

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

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

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

Vidulastelinė farmakokinetika

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

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti kliniškes reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų

ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspozicijai pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

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

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

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

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

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

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis

Kroskarmelozės natrio druska

Laktozės monohidratas

Magnio stearatas (E 572)

Mikrokristalinė celiuliozė (E 460)

Pregelifikuotas krakmolos

Plėvelė

Glicerolio triacetatas (E 1518)

Hipromeliozė (E 464)

Indigokarmino aliuminio dažai (E 132)

Laktozės monohidratas

Titano dioksidas (E 171)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

5 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu po 30 plėvele dengtų tablečių ir silikagelio sausikliu.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinės dėžutės, kuriose yra 1 buteliukas su 30 plėvele dengtų tablečių, ir išorinės dėžutės, kuriose yra 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/001
EU/1/01/200/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. vasario 5 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2011 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

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

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 33 mg/g granulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename samtelyje yra vienas gramas granuliu, kurių sudėtyje yra 33 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas
Viename grame granuliu yra 622 mg manitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Granulės.

Baltos, maskuoto skonio, dengtos granulės.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

ŽIV-1 infekcija

Viread 33 mg/g granulės skirtos ŽIV-1 infekuotiems pacientams vaikams nuo 2 iki < 6 metų, kuriems nustatytas atsparumas nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI) arba toksinis poveikis, dėl ko negalima skirti pirmos eilės vaistinių preparatų, taip pat vyresniems kaip 6 metų pacientams vaikams ir paaugliams, kuriems netinka kietoji vaisto forma, jas derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

Viread 33 mg/g granulės taip pat skirtos ŽIV-1 infekuotiems suaugusiems, kuriems netinka kietoji vaisto forma, gydyti, jas derinant kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais.

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

Renkantis gydymą Viread, antiretrovirusinį gydymą gavusiems ŽIV-1 infekuotiems pacientams, reikėtų remtis individualiu viruso atsparumo vaistui tyrimu ir / arba konkreitiems pacientams taikytu gydymu.

Hepatitis B infekcija

Viread 33 mg/g granulės yra skirtos gydyti lėtiniu hepatitisu B sergančius suaugusiuosius, kuriems netinka kietoji vaisto forma, kuriems yra:

- kompensuota kepenų liga, įrodyta aktyvi viruso replikacija, nuolatos padidėjęs alanino aminotransferazės (ALT) aktyvumas serume ir histologiškai įrodytas aktyvus uždegimas ir (arba) fibrozė (žr. 5.1 skyrių);
- įrodytas lamivudinui rezistentiškas hepatitis B virusas (žr. 4.8 ir 5.1 skyrius).

- dekompensuota kepenų liga (žr. 4.4, 4.8 ir 5.1 skyrius).

Viread 33 mg/g granulės taip pat yra skirtos gydyti lėtiniu hepatitu B sergančius pacientus vaikus ir paauglius nuo 2 iki < 18 metų, kuriems netinka kietoji vaisto forma, kuriems yra:

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

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

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

Dozavimas

ŽIV-1 ir lėtinis hepatitas B

Suaugusiesiems ir paaugliams nuo 12 iki < 18 metų, sveriantiems ≥ 35 kg

ŽIV ar lėtinio hepatito B gydymui rekomenduojama Viread dozė yra 245 mg, atitinkanti 7,5 samtelio granuliu, išgeriama 1 kartą per parą su maistu.

Viread taip pat tiekiamas 245 mg plėvele dengtų tablečių forma suaugusiųjų ir paauglių nuo 12 iki < 18 metų, sveriančių ≥ 35 kg, ŽIV-1 infekcijos ir lėtinio hepatito B gydymui.

Vaikams nuo 2 iki < 12 metų

Rekomenduojama dozė yra 6,5 mg tenofoviro dizoproksilio vienam kūno svorio kilogramui, išgeriama kartą per parą su maistu. Žr. 1 lentelę.

Klinikinių duomenų apie granuliu 6,5 mg/kg dozės vartojimą nepakanka. Todėl reikia atidžiai stebėti veiksmingumą ir saugumą.

1 lentelė. Dozavimas vaikams nuo 2 iki < 12 metų

Kūno svoris (kg)	Kartą per parą Samteliai granuliu	Bendra tenofoviro dizoproksilio dozė (mg)
nuo 10 iki < 12	2	65
nuo 12 iki < 14	2,5	82
nuo 14 iki < 17	3	98
nuo 17 iki < 19	3,5	114
nuo 19 iki < 22	4	131
nuo 22 iki < 24	4,5	147
nuo 24 iki < 27	5	163
nuo 27 iki < 29	5,5	180
nuo 29 iki < 32	6	196
nuo 32 iki < 34	6,5	212
nuo 34 iki < 35	7	229
≥ 35	7,5	245

Viread taip pat tiekiamas 123 mg, 163 mg, 204 mg plėvele dengtų tablečių forma, skirta gydyti ŽIV-1 infekciją ir lėtinį hepatitą B pacientams vaikams nuo 6 iki < 12 metų, sveriantiems nuo ≥ 17 iki < 35 kg, kuriems tinka kietoji preparato forma. Žr. šių vaistinių preparatų Preparato charakteristikų santraukas.

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

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

Gydymo trukmė suaugusiems pacientams ir pacientams vaikams, sergantiems lėtiniu hepatitu B

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

- Ciroze nesergantiems HBeAg teigiamiems pacientams gydymą reikia skirti ne mažiau kaip 12 mėnesių po HBe serokonversijos (HBeAg išnykimo ir HBV DNR išnykimo su anti-HBe aptikimu dviejuose iš eilės serumo mėginiuose, kuriuos skiria mažiausiai 3–6 mėnesių tarpas) patvirtinimo arba iki HBs serokonversijos, arba iki veiksmingumo praradimo (žr. 4.4 skyrių). Nutraukus gydymą, reikia reguliariai stebėti ALT ir HBV DNR lygį serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis.
- Ciroze nesergantiems HBeAg neigiamiems pacientams gydymą reikia skirti bent iki HBs serokonversijos arba kol nustatomas veiksmingumo nebuvimas. Galimybę nutraukti gydymą taip pat galima apsvarstyti, jeigu pasiekiami stabili virusologinė supresija (t. y. mažiausiai 3 metus) – su sąlyga, kad nutraukus gydymą bus reguliariai stebimas ALT aktyvumas ir HBV DNR kiekis serume, kad būtų aptiktas bet koks vėlyvas virusologinis atkrytis. Taikant ilgalaikį, ilgesnį nei 2 metai gydymą, rekomenduojama reguliariai įvertinti, ar tolesnis pasirinkto gydymo taikymas išlieka tinkamas pacientui.

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

Praleista dozė

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

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

Ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Suaugusieji

Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviras dizoproksilis yra saugus ir veiksmingas suaugusiems pacientams, kuriems nustatytas vidutinio sunkumo ar sunkus inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), o pacientams, kuriems nustatytas lengvas inkstų funkcijos sutrikimas (kreatinino klirensas 50-80 ml/min.), ilgalaikių saugumo duomenų nėra. Todėl suaugusiems

pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, tenofovirą dizoprosilį galima paskirti tik tuo atveju, jei gydymo galima naudoti viršija galimą riziką. Pacientams, kurių kreatinino klirensas < 50 ml/min., rekomenduojama koreguoti dozę naudojant tenofovirą dizoprosilio 33 mg/g granules.

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

Riboti klinikinių tyrimų duomenys pagrindžia, kad pacientams su lengvu inkstų funkcijos sutrikimu vieną kartą per parą skiriama 245 mg tenofovirą dizoprosilio dozė, atitinkanti 7,5 samtelio granulių.

Pacientams su vidutinio sunkumo (kreatinino klirensas 30-49 ml/min.) arba sunkiu (kreatinino klirensas < 30 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimu tenofovirą dizoprosilio 33 mg/g granulių paros dozę rekomenduojama koreguoti, remiantis vienkartinės dozės farmakokinetinių duomenų modeliavimu ŽIV neužkrėstiems ir HBV neinfekuotiems asmenims su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu, įskaitant galutinės fazės inkstų funkcijos nepakankamumą, reikalaujantį hemodializės. Šie farmakokinetiniai modeliavimo duomenys nėra patvirtinti klinikiniais tyrimais. Todėl tokiems pacientams reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

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

Rekomenduojama vartoti 132 mg (4 samtelius) tenofovirą dizoprosilio 33 mg/g granulių dozę kartą per parą.

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

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 20-29 ml/min.: rekomenduojama vartoti 65 mg (2 samtelius) tenofovirą dizoprosilio 33 mg/g granulių dozę kartą per parą.

Pacientams, kurių kreatinino klirensas yra 10-19 ml/min.: rekomenduojama vartoti 33 mg (1 samtelį) tenofovirą dizoprosilio 33 mg/g granulių dozę kartą per parą.

Hemodializuojami pacientai: 16,5 mg (0,5 samtelio) tenofovirą dizoprosilio 33 mg/g granulių dozę galima vartoti, užbaigus kiekvieną 4 valandų trukmės hemodializės procedūrą.

Šie dozės koregavimai nėra patvirtinti klinikiniais tyrimais. Todėl reikia atidžiai stebėti klinikinį atsaką į gydymą ir inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

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

Pacientai vaikai ir paaugliai

Pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofovirą dizoprosilio nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

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

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

Vaikų populiacija

Tenofovirą dizoprosilio saugumas ir veiksmingumas ŽIV-1 infekuotiems vaikams arba lėtiniu hepatitu B sergantiems vaikams iki 2 metų neištirtas. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Viread granules reikia matuoti pateiktu dozavimo samteliu. Viename nubrauktame samtelyje yra 1 g granulių, kuriose yra 33 mg tenofovirą dizoprosilio. Viread granules reikia sumaišyti talpyklėje su minkštu maistu, kurio nereikia kramtyti, pvz., jogurtu, obuolių tyrė ar kūdikių maistu. Vienam nubrauktam samteliui granulių reikia naudoti vieną šaukštą (15 ml) minkšto maisto. Visą mišinį reikia nedelsiant praryti. Viread granulių negalima maišyti su skysčiais.

Viread reikia vartoti per burną vieną kartą per parą, su maistu.

4.3 Kontraindikacijos

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

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Bendri

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

Hepatitis B

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

Kitų vaistinių preparatų vartojimas

- Viread negalima skirti kartu su jokiais kitais vaistiniais preparatais, kuriuose yra tenofoviru dizoproksilio arba tenofoviru alafenamido.
- Viread taip pat negalima paskirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.
- Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.5 skyrių).

Gydymas trimis nukleozidais ir (arba) nukleotidais

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

Poveikis inkstams ir kaulams suaugusiųjų populiacijoje

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

Jeigu serumo fosfatų kiekis yra < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) ar kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. bet kuriam suaugusiam pacientui, gaunančiam tenofoviru dizoproksilį, vienos savaitės laikotarpyje reikia pakartotinai iširti inkstų funkciją, įskaitant ir gliukozės koncentracijos kraujyje, kalio koncentracijos kraujyje ir gliukozės koncentracijos šlapime tyrimus (žr. 4.8 skyrių, proksimalinė tubulopatija). Jeigu suaugusio paciento kreatinino klirensas sumažėja < 50 ml/min. ar serumo fosfatų kiekis sumažėja < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l), reikia nuspręsti dėl poreikio nutraukti gydymą tenofoviru dizoproksiliu. Nuspręsti dėl poreikio sustabdyti gydymą tenofoviru dizoproksiliu taip pat reikia esant progresuojančiam inkstų funkcijos silpnėjimui, kai nenustatyta jokia kita priežastis.

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

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

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

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

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Suaugę pacientai su < 50 ml/min. kreatinino klirensu, įskaitant hemodializuojamus pacientus
Nėra pakankamai duomenų, kad tenofoviras dizoproksilis yra saugus ir veiksmingas pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi. Todėl tenofovirą dizoproksilį galima vartoti tik tuo atveju, jei gydymo galima naudoti viršija galimą riziką. Pacientams su vidutinio sunkumo arba sunkiu inkstų funkcijos sutrikimu (kreatinino klirensas < 50 ml/min.), reikia koreguoti paros dozę ir atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Poveikis kaulams

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

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

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

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

Jeigu įtariami arba nustatomi kaulų pokyčiai, reikalinga atitinkamo specialisto konsultacija.

Poveikis inkstams ir kaulams vaikų populiacijoje

Ilgalaikis poveikis kaulams ir toksinis poveikis inkstams nėra visiškai ištirtas. Toksinio poveikio inkstams grįžtamumas taip pat nėra visiškai nustatytas. Todėl rekomenduojama daugiapusiškai

kiekvienu individualiu atveju atitinkamai pasverti gydymo naudos ir rizikos santykį, skirti tinkamą stebėjimą gydymo metu (taip pat gydymo nutraukimą) ir svarstyti papildomo gydymo būtinybę.

Poveikis inkstams

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

Inkstų funkcijos stebėjimas

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

Inkstų funkcijos gydymas

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

Vartojimas kartu su kitais vaistiniais preparatais ir toksinio poveikio inkstams rizika

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

Inkstų funkcijos sutrikimas

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

Poveikis kaulams

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

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

Kepenų ligos

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

Duomenų apie tenofoviro dizoproksilio saugumą ir veiksmingumą HBV infekuotiems pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga, kuri pagal *Child-Pugh-Turcotte* (CPT) klasifikaciją vertinama > 9 balų, yra labai mažai. Šie pacientai gali turėti didesnę sunkių kepenų ar inkstų nepageidaujamų reakcijų pasireiškimo riziką. Dėl to šiai pacientų populiacijai turi būti atidžiai stebimi hepatobiliariniai ir inkstų rodikliai.

Hepatito paūmėjimas

Ligos paūmėjimas gydymo metu. Spontaniai lėtinio hepatito B paūmėjimai yra santykinai dažni, juos charakterizuoja trumpalaikis ALT aktyvumo padidėjimas serume. Pradėjus antivirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali padidėti ALT aktyvumas serume (žr. 4.8 skyrių). Pacientams su kompensuota kepenų liga ALT aktyvumo padidėjimas serume paprastai nėra lydymas nei padidėjusios bilirubino koncentracijos serume, nei kepenų veiklos nepakankamumo. Ciroze sergantiems pacientams gali būti didesnė kepenų veiklos nepakankamumo rizika dėl hepatito paūmėjimo, todėl gydymo metu pacientus reikia atidžiai stebėti.

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

Pacientams, kurie serga dekompensuota kepenų liga, hepatito paūmėjimai yra ypatingai sunkūs, ir kartais jie gali būti mirtini.

Koinfekcija su hepatito C ar D virusais. Duomenų apie tenofoviro veiksmingumą pacientams, kurie yra kartu infekuoti hepatito C ar D virusais, nėra.

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

Vartojimas kartu su tam tikrais antivirusiniais preparatais nuo hepatito C viruso

Nustatyta, kad vartojant tenofovirą dizoprosilį kartu su ledipasviru/sofosbuviru, sofosbuviru / velpatasviru arba sofosbuviru / velpatasviru / voksilapreviru padidėja tenofoviro koncentracija plazmoje, ypač kartu taikant ŽIV gydymo schemą, į kurią įeina tenofoviras dizoprosilis ir farmakokinetiką stiprinanti medžiaga (ritonaviras arba kobicistatas). Tenofoviro dizoprosilio saugumas kartu vartojant ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą ir farmakokinetiką stiprinančią medžiagą neištirtas. Reikia apsvarstyti galimą riziką ir naudą, susijusią su ledipasviro / sofosbuviro, sofosbuviro / velpatasviro arba sofosbuviro / velpatasviro / voksilapreviro vartojimu kartu su tenofoviru dizoprosiliu, skiriamu kartu su sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi (pvz., atazanaviru arba darunaviru), ypač pacientams, kuriems yra padidėjusi inkstų funkcijos sutrikimo rizika. Reikia stebėti, ar pacientams, vartojantiems ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą kartu su tenofoviru dizoprosiliu ir sustiprintu ŽIV proteazės inhibitoriumi, nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų, susijusių su tenofoviru dizoprosiliu.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Mitochondrijų disfunkcija dėl preparato poveikio prieš gimimą

Nukleozidų / nukleotidų analogai gali įvairiu laipsniu paveikti mitochondrijų funkciją, šis poveikis ryškiausias būna vartojant stavudino, didanozino ir zidovudino. Kai kuriems ŽIV neužkrėstiems kūdikiams, paveiktiems nukleozidų analogais prieš gimimą ir / ar po jo, pasireiškė mitochondrijų disfunkcija; šie atvejai daugiausia buvo susiję su gydymo režimų, kurių sudėtyje yra zidovudino, taikymu. Svarbiausios nepageidaujamos reakcijos, apie kurias gauta pranešimų, buvo hematologiniai (anemija, neutropenija) ir metabolizmo (hiperlaktatemija, hiperlipazemija) sutrikimai. Šie reiškiniai dažnai būdavo laikini. Retai gauta pranešimų apie vėlyvuosius neurologinius sutrikimus: padidėjusį raumenų tonusą, traukulius, elgesio sutrikimus. Kol kas nėra žinoma, ar tokie neurologiniai sutrikimai yra laikini, ar išlieka visam laikui. Į šiuos duomenis reikia atsižvelgti, tiriant kiekvieną vaiką, kuris iki

gimimo buvo paveiktas nukleozidų / nukleotidų analogais ir kuriam nustatoma sunkių nežinomos etiologijos klinikinių reiškinių, ypač neurologinių sutrikimų. Dėl šių duomenų šalyje galiojančių nacionalinių rekomendacijų skirti antiretrovirusinių preparatų nėščioms moterims, kad būtų išvengta vaisiaus užkrėtimo ŽIV, keisti nereikia.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

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

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

Kaulų nekrozė

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

Senyviems pacientams

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

Viread granulių sudėtyje yra manitolio, kuris gali truputį laisvinti vidurius.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

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

Kartu vartoti nerekomenduojama

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

Viread taip pat negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu.

Didanozinas

Tenofoviro dizoproksilio ir didanozino vartojimas kartu nerekomenduojamas (žr. 4.4 skyrių ir 2 lentelę).

Vaistiniai preparatai, šalinami per inkstus

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

Reikia vengti skirti tenofovirą dizoproksilį kartu su nefrotoksiniais vaistais kartu arba jeigu jie buvo neseniai vartoti. Kai kurie tokių vaistų pavyzdžiai: aminoglikozidai, amfotericinas B, foskarnetas, gancikloviras, pentamidinas, vankomicinas, cidofoviras ar interleukinas-2 (žr. 4.4 skyrių).

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

Kita sąveika

Tenofoviru dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų sąveika yra žemiau pateiktoje 2 lentelėje (naudojamos santrumpos: padidėjimas - „↑“, sumažėjimas - „↓“, jei pokyčio nebuvo - „↔“, du kartus per parą „*b.i.d.*“, ir vieną kartą per parą - „*q.d.*“).

2 lentelė. Tenofoviru dizoproksilio sąveika su kitais vaistiniais preparatais

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviru dizoproksilio
ANTIINFEKGINIAI		
Antiretrovirusiniai		
Proteazių inhibitoriai		
Atazanaviras, ritonaviras (300 q.d., 100 q.d.)	Atazanaviras: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofoviras: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviru koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Lopinaviras, ritonaviras (400 b.i.d., 100 b.i.d.)	Lopinaviras / ritonaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviru koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).
Darunaviras / Ritonaviras (300/100 b.i.d.)	Darunaviras: Reikšmingų lopinaviro / ritonaviro farmakokinetikos pokyčių nenustatyta. Tenofoviras: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Dozės koreguoti nereikia. Didesnės tenofoviru koncentracijos gali stiprinti su tenofoviru susijusius nepageidaujamus reiškinius, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
NATI		
Didanozinas	Kartu vartojant tenofoviro dizoproksilio ir didanozino, 40-60 % padidėja sisteminė didanozino ekspozicija.	Nerekomenduojama kartu vartoti tenofoviro dizoproksilio ir didanozino (žr. 4.4 skyrių). Dėl padidėjusios sisteminės didanozino ekspozicijos gali padaugėti su didanoziniu susijusių nepageidaujamų reakcijų. Retai buvo gauta pranešimų apie pankreatito ir laktacidozės atvejus, kurie kartais buvo mirtini. Tenofoviro dizoproksilio ir 400 mg didanozino dozės per parą vartojimas buvo susijęs su reikšmingu CD4 ląstelių kiekio sumažėjimu, galimai dėl intraląstelinės sąveikos, dėl kurios padaugėja fosforilinto (t. y. aktyvaus) didanozino. Iki 250 mg sumažintų didanozino dozių vartojimas kartu su tenofoviro dizoproksilio terapija buvo susijęs su dažnu virusologinio gydymo neveiksmingumu, kai buvo vartojami keli iširti ŽIV-1 infekcijos gydymui skirtų vaistinių preparatų deriniai.
Adefoviro dipivoksilis	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviro dizoproksilio negalima skirti kartu su adefoviro dipivoksiliu (žr. 4.4 skyrių).
Entekaviras	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir entekaviro nebuvo.

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 %</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Ledipasviras / sofosbuviras (90 mg / 400 mg q.d.) + emtricitabinas / rilpivirinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 25 mg / 245 mg q.d.)</p>	<p>Ledipasviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %</p>	<p>Dozės koreguoti nerekomenduojama. Padidėjus tenofoviro ekspozicijai gali sustiprėti su tenofoviru dizoproksiliu susijusios nepageidaujamos reakcijos, įskaitant inkstų sutrikimus. Reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).</p>

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras / velpatasviras (400 mg / 100 mg q.d.) + darunaviras / ritonaviras (800 mg q.d. / 100 mg q.d.) + emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (200 mg / 245 mg q.d.)	Sofosbuviras: AUC: ↓28 % C _{max} : ↓38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasviras: AUC: ↔ C _{max} : ↓24 % C _{min} : ↔ Darunaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonaviras: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabinas: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofoviras: AUC: ↑39 % C _{max} : ↑55 % C _{min} : ↑52 %	Dėl tenofoviro dizoproksilio, sofosbuviro / velpatasviro ir darunaviro / ritonaviro vartojimo kartu, padidėjusi tenofoviro koncentracija plazmoje gali padidinti su tenofoviro dizoproksiliu susijusias nepageidaujamas reakcijas, įskaitant inkstų sutrikimus. Tenofoviro dizoproksilio saugumas vartojant kartu su sofosbuviro / velpatasviro ir farmakokinetiką stiprinančia medžiaga (pvz., ritonaviro arba kobicistatu) neištirtas. Tokių derinių reikia vartoti atsargiai, dažnai tikrinant inkstų veiklą (žr. 4.4 skyrių).

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

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

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

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

Vaistiniai preparatai pagal terapines grupes (dozė mg)	Poveikiai vaistinių preparatų koncentracijoms AUC, C _{max} , C _{min} vidutinis procentinis pokytis	Rekomendacijos, kaip vartoti kartu su 245 mg tenofoviro dizoproksilio
Sofosbuviras (400 mg q.d.) + efavirenzas / emtricitabinas / tenofoviras dizoproksilis (600 mg / 200 mg / 245 mg q.d.)	<p>Sofosbuviras: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23 %</p> <p>Efavirenzas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabinas: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofoviras: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25 % C_{min}: ↔</p>	Dozės koreguoti nereikia.

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

² Pagrindinis kraujotakos sistemoje esantis sofosbuviro metabolitas.

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

Kitų vaistinių preparatų tyrimai

Kliniškai reikšmingos farmakokinetinės sąveikos tarp tenofoviro dizoproksilio ir kartu vartojamų emtricitabino, lamivudino, indinaviro, efavirenzos, nelfinaviro, sakvinaviro (sustiprinto ritonaviro), metadono, ribavirino, rifampicino, takrolimuzo ar hormoninių kontraceptikų norgestimato / etinilestradiolio nebuvo.

Tenofovirą dizoproksilį reikia vartoti kartu su maistu, kadangi maistas didina jo biologinį pasisavinimą (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Daug duomenų apie nėščias moteris (duomenys daugiau nei apie 1 000 nėštumų baigčių) nerodo su tenofoviru dizoproksiliu susijusio poveikio apsigimimams ar toksinio poveikio vaisiui (ar) naujagimiui. Su gyvūnais atlikti tyrimai neparodė toksinio poveikio reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Jei būtina, galima apsvarstyti tenofoviro dizoproksilio vartojimą nėštumo metu.

Literatūros duomenimis, įrodyta, kad tenofoviro dizoproksilio vartojimas trečiąjį nėštumo trimestrą sumažina HBV perdavimo iš motinos kūdikiui riziką, jei kūdikiams skiriama hepatito B imunoglobulino ir hepatito B vakcinos, o jų motinos papildomai vartoja tenofoviro dizoproksilio.

Trijų kontroliuojamų klinikinių tyrimų metu iš viso 327 nėščioms moterims, sergančioms lėtine HBV infekcija, nuo 28-32 nėštumo savaitės iki 1-2 mėnesio po gimdymo kartą per parą buvo skiriama tenofoviro dizoproksilio (245 mg); moterys ir jų kūdikiai buvo stebimi iki 12 mėnesių po gimdymo. Vertinant šiuos duomenis, nenustatyta jokių požymių, kurie keltų abejonių dėl vartojimo saugumo.

Žindymas

Paprastai, jei gimusiam naujagimiui pritaikomos tinkamos hepatito B prevencijos priemonės, hepatitu B serganti motina tokį kūdikį žindyti gali.

Tenofoviro į gydomų moterų pieną išsiskiria labai mažai, todėl ekspozicija kūdikiams per motinos pieną laikoma nereikšminga. Nors ilgalaikių duomenų nepakanka, apie nepageidaujamas reakcijas žindomiems kūdikiams pranešimų negauta, todėl HBV infekuotos motinos, kurios vartoja tenofoviro dizoproksilio, žindyti gali.

Siekiant išvengti ŽIV perdavimo kūdikiui, ŽIV infekuotoms moterims rekomenduojama nežindyti savo kūdikį.

Vaisingumas

Nėra pakankamai klinikinių duomenų apie tenofoviro dizoproksilio poveikį žmonių vaisingumui. Tyrimai su gyvūnais tenofoviro dizoproksilio kenksmingo poveikio vaisingumui neparodė.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikio gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus tyrimų neatlikta. Tačiau pacientus reikia informuoti, kad gydant tenofovirusu dizoproksiliu buvo stebėti galvos svaigimo atvejai.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo profilio santrauka

ŽIV-1 ir hepatitas B. Gauta pranešimų apie retus inkstų funkcijos nepakankamumo, inkstų funkcijos sutrikimo ir nedažnus proksimalinės tubulopatijos (įskaitant Fanconi sindromą) atvejus, kartais sąlygojančius kaulų pokyčius (retais atvejais sukeliančius lūžius), pacientams, vartojantiems tenofoviro dizoproksilio. Viread vartojantiems pacientams rekomenduojama stebėti inkstų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

ŽIV-1. Maždaug vienam trečdaliui pacientų gali pasireikšti tenofoviro dizoproksilio, vartojamo kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, nepageidaujamos reakcijos. Šios reakcijos – dažniausiai lengvi ar vidutinio sunkumo virškinimo trakto sutrikimai. Maždaug 1 % tenofovirusu dizoproksiliu gydytų suaugusių pacientų nutraukė gydymą dėl virškinimo trakto sutrikimų.

Hepatitas B. Maždaug vienam ketvirtadaliui pacientų po tenofoviro dizoproksilio vartojimo gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, kurios daugiausia yra lengvos. HBV infekuotų pacientų klinikiniuose tyrimuose dažniausia nepageidaujama reakcija į tenofovirusą dizoproksilį buvo pykinimas (5,4 %).

Pastebėta hepatito paūmėjimų atvejų gydomiems pacientams, taip pat ir tiems, kurie nutraukė gydymą nuo hepatito B (žr. 4.4 skyrių).

Nepageidaujamų reakcijų santrauka

Tenofoviro dizoproksilio nepageidaujamų reakcijų vertinimas remiasi klinikinių tyrimų metu ir po pateikimo į rinką gautais saugumo duomenimis. Visos nepageidaujamos reakcijos pateikiamos 3 lentelėje.

ŽIV-1 klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas ŽIV-1 klinikinių tyrimų duomenimis remiasi dviejų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 653 anksčiau gydyti suaugę pacientai, dabar 24 savaites gydyti tenofovirusu dizoproksiliu (n = 443) arba placebo (n = 210) kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, taip pat dvigubai koduoto lyginamojo kontroliuojamo tyrimo, kuriame dalyvavo 600 anksčiau negydytų suaugusių pacientų, rezultatais; atliekant pastarąjį tyrimą ligoniai 144 savaites gydyti tenofovirusu dizoproksiliu pavidalu po 245 mg (n = 299) arba stavudinu (n = 301) kartu su lamivudinu ir efavirenzu.

Hepatitis B klinikiniai tyrimai. Nepageidaujamų reakcijų vertinimas HBV klinikinių tyrimų duomenimis pirmiausiai remiasi dviejų dvigubai koduotų lyginamųjų kontroliuojamų tyrimų rezultatais, kuriuose dalyvavo 641 suaugęs pacientas, sirgęs lėtiniu hepatitu B ir kompensuota kepenų liga. Šiems pacientams 48 savaites kasdien buvo skiriama po 245 mg tenofoviro dizoproksilio (n = 426) arba po 10 mg adefoviro dipivoksilio (n = 215). Nepertraukiamo 384 savaitių trukmės gydymo metu stebėtos nepageidaujamos reakcijos atitiko tenofoviro dizoproksilio saugumo savybių pobūdį. Po pradinio maždaug -4,9 ml/min. (pagal Kokrofto ir Golto (*Cockcroft-Gault*) lygtį) arba -3,9 ml/min./1,73 m² (pagal mitybos modifikavimo sergant inkstų liga [angl. *modification of diet in renal disease*, MDRD] lygtį) inkstų funkcijos susilpnėjimo, pasireiškiančio po pirmųjų 4 gydymo savaitių, metinio funkcijos silpnėjimo greitis, palyginti su pradine inkstų funkcijos verte, nustatytas tenofoviro dizoproksiliu gydytiems pacientams, buvo -1,41 ml/min. per metus (pagal Kokrofto ir Golto lygtį) ir -0,74 ml/min./1,73 m² per metus (pagal MDRD lygtį).

Pacientai, sergantys dekompenzuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio saugumo savybių pobūdis pacientams, sergantiems dekompenzuota kepenų liga, buvo vertinamas dvigubai koduotame veikliuoju preparatu kontroliuojamame tyrime (GS-US-174-0108), kuriame suaugę pacientai 48 savaites buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 45) arba emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu (n = 45), arba entekaviru (n = 22).

Tenofoviro dizoproksilio gydymo grupėje per 48 savaites 7 % pacientų nutraukė gydymą dėl nepageidaujamų reiškinių; 9 % pacientams patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl; statistiškai reikšmingų skirtumų tarp abiejų tenofovirą vartojusių grupių ir entekaviro grupės nebuvo. Po 168 savaitių 16 % (7 iš 45) tiriamųjų tenofoviro dizoproksilio grupėje, 4 % (2 iš 45) tiriamųjų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinio grupėje bei 14 % (3 iš 22) tiriamųjų entekaviro grupėje pasireiškė vaistinio preparato netoleravimas. Trylikai procentų (6 iš 45) tiriamųjų tenofoviro dizoproksilio grupėje, 13 % (6 iš 45) tiriamųjų emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinio grupėje bei 9 % (2 iš 22) tiriamųjų entekaviro grupėje patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

168 savaitę šioje pacientų, sergančių dekompenzuota kepenų liga, populiacijoje mirtingumo dažnis buvo 13 % (6 iš 45) tenofoviro dizoproksilio grupėje, 11 % (5 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinio grupėje bei 14 % (3 iš 22) entekaviro grupėje. Hepatoceliulinės karcinomos dažnis buvo 18 % (8 iš 45) tenofoviro dizoproksilio grupėje, 7 % (3 iš 45) emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio derinio grupėje bei 9 % (2 iš 22) entekaviro grupėje.

Asmenims, kurių pradinis CPT balas yra didelis, buvo didesnė sunkių nepageidaujamų reiškinių išsivystymo rizika (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, sergantys lamivudinui rezistentišku lėtiniu hepatitu B: atsitiktinių imčių, dvigubai koduoto tyrimo (GS-US-174-0121), kuriame 280 lamivudinui rezistentiškų pacientų 240 savaitių buvo gydomi tenofoviro dizoproksiliu (n = 141) arba emtricitabinu / tenofoviro dizoproksiliu (n = 139), metu naujų tenofoviro dizoproksilio sukeltų nepageidaujamų reakcijų nenustatyta.

Nepageidaujamos reakcijos, kurių ryšį su gydymu bent jau galima įtarti, išvardytos toliau pagal organų sistemas ir dažnumą. Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamas poveikis pateikiamas mažėjančio sunkumo tvarka. Reakcijų dažnumas apibūdinamas kaip labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$) arba retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

3 lentelė. Su tenofoviro dizoproksilio vartojimu susijusių nepageidaujamų reakcijų santrauka, remiantis klinikinių tyrimų metu ir po vaisto pateikimo į rinką gautais duomenimis

Dažnis	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Metabolizmo ir mitybos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	hipofosfatemija ¹
Nedažnas:	hipokalemija ¹
Retas:	laktacidozė

Dažnis	Tenofoviras dizoproksilis
<i>Nervų sistemos sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	galvos svaigimas
Dažnas:	galvos skausmas
<i>Virškinimo trakto sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	viduriavimas, vėmimas, pykinimas
Dažnas:	pilvo skausmas, dujų susikaupimas, pilvo pūtimas
Nedažnas:	pankreatitas
<i>Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai</i>	
Dažnas:	padidėjęs transaminazių kiekis
Retas:	kepenų steatozė, hepatitas
<i>Odos ir poodinio audinio sutrikimai</i>	
Labai dažnas:	bėrimas
Retas:	angioedema
<i>Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai</i>	
Dažnas:	sumažėjęs kaulų mineralinis tankis ³
Nedažnas:	rabdomiolizė ¹ , raumenų silpnumas ¹
Retas:	osteomaliacija (pasireiškianti kaulų skausmu ir retais atvejais sukianti lūžius) ^{1,2} , miopatija ¹
<i>Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai</i>	
Nedažnas:	padidėjęs kreatinino kiekis, proksimalinė inkstų tubulopatija (įskaitant Fanconi sindromą)
Retas:	ūminis inkstų nepakankamumas, inkstų nepakankamumas, ūmi inkstų kanalėlių nekrozė, nefritas (įskaitant ūmų intersticinį nefritą) ² , nefrogeninis necukrinis diabetas
<i>Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai</i>	
Labai dažnas:	astenija
Dažnas:	nuovargis

¹ Ši nepageidaujama reakcija gali pasireikšti kaip proksimalinės inkstų tubulopatijos pasekmė. Jeigu nėra šios būklės, manoma, kad reakcija nėra susijusi su tenofoviro dizoproksilio vartojimu.

² Ši nepageidaujama reakcija nustatyta po vaisto pateikimo į rinką, bet nebuvo pastebėta atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų ar tenofoviro dizoproksilio išplėstinio vartojimo programos metu. Dažnio kategorija „nedažnas“ buvo vertinama pagal statistinius skaičiavimus, remiantis bendru pacientų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį randomizuotų kontroliuojamų klinikinių tyrimų ir išplėstinio vartojimo programos metu, skaičiumi (n = 7 319).

³ Šios nepageidaujamos reakcijos dažnis nustatytas remiantis saugumo duomenimis, gautais iš įvairių klinikinių tyrimų, kuriuose TDF buvo skiriamas HBV infekuotiems pacientams. Taip pat žr. 4.4 ir 5.1 skyrius.

Pasirinktų nepageidaujamų reakcijų aprašymas

ŽIV-1 ir hepatitas B.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Kadangi Viread gali pakenkti inkstams, rekomenduojama stebėti pacientų inkstų funkciją (žr. 4.4 ir 4.8 *Saugumo profilio santrauka* skyrius). Proksimalinė inkstų tubulopatija paprastai praedavo arba susilpnėdavo, nutraukus tenofoviro dizoproksilio vartojimą. Tačiau kai kuriems pacientams, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo, kreatinino klirensas sumažėjimas visiškai nepaėjo. Pacientams, kuriems yra inkstų funkcijos sutrikimo rizika (pvz., pacientams, kuriems yra pradinių inkstų funkcijos sutrikimo rizikos faktorių, pažengusi ŽIV liga, arba pacientams, kurie kartu vartoja nefrotoksinius vaistus), yra padidėjusi rizika, kad inkstų funkcijos sutrikimo visiškai išgydyti nepavyks, nepaisant tenofoviro dizoproksilio vartojimo nutraukimo (žr. 4.4 skyrių).

Laktacidozė

Vartojant tenofovirą dizoproksilį vieną arba kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais, nustatyta laktacidozės atvejų. Polinkį turintiems pacientams, pavyzdžiui, sergantiems nekompensuota kepenų liga arba kartu vartojantiems vaistinių preparatų, kurie žinomi kaip sukiantys laktacidozę, gydymo tenofoviru dizoproksiliu laikotarpiu yra padidėjusi sunkios laktacidozės, kuri gali būti mirtina, rizika.

ŽIV-1.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV infekuotiems pacientams, kuriems yra didelis imuninės sistemos deficitas, pradėjus KARG, gali išsivystyti uždegiminė reakcija į besimptomės arba likusias oportunistines infekcijas. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių).

Kaulų nekrozė

Pastebėti kaulų nekrozės atvejai, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, toli pažengusi ŽIV liga arba ilgai taikomas KARG. Kaulų nekrozės atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Hepatitis B.

Hepatito B paūmėjimai gydymo metu

Tyrimuose, kuriuose tirti nukleozidiniais vaistais negydyti pacientai, 2,6 % tenofoviru dizoprosilium gydytų pacientų gydymo metu ALT aktyvumo reikšmė tapo > 10 kartų didesnė už VNR (viršutinę normos ribą) ir > 2 kartus didesnė už pradinę reikšmę. Laiko iki ALT aktyvumo padidėjimo mediana nuo gydymo pradžios buvo 8 savaitės, tęsiant gydymą ALT aktyvumo reikšmės tapo normalios, o daugeliu atvejų ALT aktyvumo padidėjimas siejosi su mažėjančiu virusų kiekiu $\geq 2 \log_{10}$ kopijomis/ml, kuris įvyko prieš ALT aktyvumo padidėjimą arba tuo pačiu metu. Gydymo metu rekomenduojama periodiškai stebėti kepenų funkciją (žr. 4.4 skyrių).

Hepatito B paūmėjimo atvejai po gydymo nutraukimo

HBV infekuotiems pacientams nutraukus gydymą nuo HBV buvo nustatyta hepatito paūmėjimo klinikinių ir laboratorinių duomenų (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

ŽIV-1

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas yra paremtas dviem atsitiktinių imčių tyrimais (tyrimais GS-US-104-0321 ir GS-US-104-0352), kurių metu buvo tirti 184 ŽIV-1 infekuoti pacientai vaikai ir paaugliai (nuo 2 iki < 18 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoprosilium (n = 93) arba placebo / aktyvaus lyginamojo preparato (n = 91) deriniu su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais (žr. 5.1 skyrių). Tenofoviru dizoprosilium gydytiems pacientams vaikams ir paaugliams nustatytos tokios pat nepageidaujamos reakcijos kaip ir suaugusiųjų tenofoviru dizoprosiliumo klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriant ŽIV-1 infekuotus paauglius, tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoprosilium, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo. Tiriant ŽIV-1 infekuotus vaikus, tiriamųjų, kurie perėjo prie tenofoviru dizoprosiliumo vartojimo, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, kurie toliau vartojo stavudino arba zidovudino preparatus (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoprosilium vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) (tenofoviru dizoprosiliumo vartojimo mediana – 331 savaitė) nutraukė tiriamojo vaisto vartojimą dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviru dizoprosiliumo vartojimą nutraukė. Septyniems pacientams apskaičiuoto glomerulų filtracijos greičio (GFG) vertės buvo nuo 70 iki 90 ml/min./1,73 m². 3 iš jų kliniškai reikšmingai sumažėjo apskaičiuotas GFG, kuris nutraukus tenofoviru dizoprosiliumo vartojimą padidėjo.

Lėtinis hepatitis B

Nepageidaujamų reakcijų vertinimas paremtas atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0115), kurio metu buvo tirti 106 lėtinis hepatitis B sergantys pacientai paaugliai (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), 72 savaites gydyti 245 mg tenofoviru dizoprosiliumo doze (n = 52) arba placebo (n = 54), ir atsitiktinių imčių tyrimu (tyrimu GS-US-174-0144), kurio metu buvo tirti 89 lėtinis hepatitis B sergantys pacientai (nuo 2 iki < 12 metų amžiaus), 48 savaites gydyti tenofoviru dizoprosiliumo (n = 60)

arba placebo (n = 29). Tenofoviru dizoproksiliu gydytiems pacientams ir paaugliams nustatytos nepageidaujamos reakcijos buvo panašios kaip ir stebėtosios suaugusiųjų tenofoviru dizoproksilio klinikiniuose tyrimuose (žr. 4.8 skyriuje *Nepageidaujamų reakcijų santrauka* ir 5.1 skyrių).

HBV infekuotiems pacientams vaikams ir paaugliams nuo 2 iki < 18 metų nustatytas KMT sumažėjimas. Tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, KMT Z-balas buvo mažesnis nei tiriamųjų, vartojusių placebo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Kitos ypatingos pacientų grupės

Senyviems pacientams

Tenofoviru dizoproksilio poveikis vyresniems nei 65 metų amžiaus pacientams tirtas nebuvo.

Senyviems pacientams dažniau gali būti sutrikusi inkstų funkcija, todėl tenofoviru dizoproksiliu juos reikia gydyti atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Pacientai, kurių inkstų funkcija sutrikusi

Kadangi tenofoviras dizoproksilis gali sukelti toksinį poveikį inkstams, Viread gydomiems suaugusiems pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, reikia atidžiai stebėti inkstų funkciją (žr. 4.2, 4.4 ir 5.2 skyrius). Vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu, skirti tenofovirą dizoproksilį nerekomenduojama (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Perdozavimo atveju pacientą reikia stebėti dėl toksinio poveikio simptomų (žr. 4.8 ir 5.3 skyrius) ir, jeigu reikia, taikyti įprastinį palaikomąjį gydymą.

Gydymas

Tenofoviras gali būti pašalinamas hemodializės būdu; vidutinis tenofoviru klirensas atliekant hemodializę yra 134 ml/min. Nėra žinoma, ar tenofoviras gali būti pašalintas peritoninės dializės būdu.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sistemiskai veikiantys priešvirusiniai vaistai; nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai, ATC kodas – J05AF07

Veikimo mechanizmas ir farmakodinaminis poveikis

Tenofoviru dizoproksilio fumaratas yra vaisto pirmtako tenofoviru dizoproksilio druska. Tenofoviras dizoproksilis yra absorbuojamas ir paverčiamas į veikliąją medžiagą tenofovirą, kuris yra nukleozido monofosfato (nukleotido) analogas. Po to tenofoviras, dalyvaujant ląstelių fermentams, yra paverčiamas veikliuoju metabolitu – tenofoviru difosfatu, kuris yra DNR grandinės pabaiga, ir dėl ko ji nutrūksta (angl. *obligate chain terminator*). Tenofoviru difosfato intraląstelinis skilimo pusperiodis trunka 10 valandų aktyvintose ir 50 valandų neaktyvintose periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL). Dėl tiesioginio prisijungimo konkurencijos su natūraliais deoksiribonukleotidais tenofoviru difosfatas slopina ŽIV-1 atvirkštinę transkriptazę ir HBV polimerazę ir po įsiterpimo į DNR nutrūksta viruso DNR grandinė. Tenofoviru difosfatas silpnai slopina ląstelių DNR α , β ir γ polimerazes. Tyrimų *in vitro* duomenimis, esant koncentracijai iki 300 $\mu\text{mol/l}$ tenofoviras taip pat neturi jokio poveikio mitochondrijų DNR sintezei ar pieno rūgšties gamybai.

Duomenys apie ŽIV

Antivirusinis aktyvumas prieš ŽIV in vitro. Tenofoviro koncentracija, reikalinga laukines laboratorines ŽIV-1_{III}B padermes slopinti 50 % (EK₅₀) limfoidinėse ląstelėse yra 1-6 μmol/l, o pirmines ŽIV-1 B potipio kultūras slopinti periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse – 1,1 μmol/l. Tenofoviras taip pat veikia ŽIV-1 potipius A, C, D, E, F,G, O bei ŽIV_{BaL} pirminiuose monocituose / makrofaguose. Tenofoviras *in vitro* veikia ŽIV-2 (EK₅₀ MT-4 ląstelėse yra 4,9 μmol/l).

Atsparumas. In vitro ir kai kuriems pacientams buvo atlikta ŽIV-1 padermių su atvirkštinės transkriptazės K65R mutacija ir sumažėjusiu jautrumu tenofovirui selekcija (žr. Klinikinis veiksmingumas ir saugumas). Tenofoviro dizoproksilio reikia vengti skirti ligoniams, jau anksčiau gydytiems antiretrovirusiniais vaistais ir turintiems padermių su K65R mutacija (žr. 4.4 skyrių). Be to, tenofoviras selekcionavo K70E pakaitą ŽIV-1 atvirkštinėje transkriptazėje ir šiek tiek sumažino jautrumą tenofovirui.

Klinikiniai tyrimai su jau gydytais pacientais parodė, kad 245 mg tenofoviras dizoproksilis turi anti-ŽIV poveikį prieš ŽIV-1 padermes, kurios yra atsparios nukleozidų inhibitoriams. Rezultatai parodė, kad pacientų, kurių ŽIV turėjo 3 ar daugiau su timidino analogais susijusių mutacijų (TAM), įskaitant arba M41L, arba L210W atvirkštinės transkriptazės mutaciją, atsakas į gydymą 245 mg tenofoviru dizoproksiliu doze buvo mažesnis.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio veiksmingumas buvo nustatytas 48 savaitių trukmės jau gydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų tyrimu ir 144 savaitių trukmės anksčiau negydytų ŽIV-1 infekuotų suaugusiųjų tyrimu.

Atliekant GS-99-907 tyrimą 550 anksčiau gydytų suaugusių pacientų buvo 24 savaites gydyti placebo arba tenofoviru dizoproksiliu po 245 mg. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 427 ląstelių/mm³, vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis buvo 3,4 log₁₀ kopijų/ml (78 % pacientų virusų kiekis buvo < 5 000 kopijų/ml), o vidutinė prieš tai taikyto ŽIV gydymo trukmė buvo 5,4 metų. Pradinė 253 pacientų ŽIV kultūrų genotipinė analizė parodė, kad 94 % pacientų organizme yra ŽIV-1 mutacijų, susijusių su atsparumu nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams, 58 % – mutacijų, susijusių su atsparumu proteazių inhibitoriams, ir 48 % – mutacijų, susijusių su atsparumu nenukleozidiniams atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams.

24-ąją savaitę laiko nulemtas vidutinis log₁₀ plazmos ŽIV-1 RNR pokytis nuo pradinio (DAVG₂₄) buvo -0,03 log₁₀ kopijų/ml ir -0,61 log₁₀ kopijų/ml atitinkamai gavusiems placebo ir tenofoviro dizoproksilio 245 mg (p < 0,0001). Vertinant pagal CD4 ląstelių skaičių nustatytas statistškai reikšmingas tenofoviro dizoproksilio 245 mg teigiamas poveikis: laiko nulemtas vidutinis CD4 kiekio pokytis 24-ąją savaitę (DAVG₂₄), lyginant su pradiniu, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo +13 ląstelių/mm³, o placebo grupėje -11 ląstelių/mm³ (p = 0,0008). Antivirusinis atsakas į tenofovirą dizoproksilį išliko 48 savaites (DAVG₄₈ buvo -0,57 log₁₀ kopijų/ml, pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR buvo mažiau nei 400 ar 50 kopijų/ml, dalis buvo atitinkamai 41 % ir 18 %). Aštuoniems (2 %) tenofoviro dizoproksilio 245 mg gydytiems pacientams per pirmąsias 48 savaites išsivystė K65R mutacija.

144 savaitių dvigubai koduoto GS-99-903 tyrimo aktyviai kontroliuojamos fazės metu, buvo tiriamas tenofoviro dizoproksilio 245 mg veiksmingumas ir saugumas, lyginant su stavudinu, kai jie vartojami kartu su lamivudinu ir efavirenzu ŽIV-1 infekuotiems anksčiau antiretrovirusiniais vaistais negydytiems suaugusiems ligoniams. Vidutinis pradinis CD4 ląstelių skaičius buvo 279 ląstelių/mm³, vidutinis pradinis plazmos ŽIV-1 RNR kiekis – 4,91 log₁₀ kopijų/ml; 19 % pacientų turėjo simptominę ŽIV-1 infekciją ir 18 % sirgo AIDS. Pacientai buvo paskirstyti pagal pradinį ŽIV-1 RNR ir CD4 kiekį. 43 % pacientų pradinis viruso kiekis buvo > 100 000 kopijų/ml ir 39 % pacientų CD4 ląstelių kiekis buvo < 200 ląstelių/ml.

Pagal ketinimo gydyti analizę (dėl duomenų stokos ir antiretrovirusinio gydymo (ARG) keitimo gydymas buvo laikomas neefektyviu), pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR kiekis 48 savaitių gydymo eigoje buvo < 400 kopijų/ml ir 50 kopijų/ml, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo atitinkamai 80 % ir 76 %, o stavudino grupėje – 84 % ir 80 %. 144 gydymo savaitę pacientų, kurių organizme ŽIV-1 RNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml ir 50 kopijų/ml, tenofoviro dizoproksilio 245 mg grupėje buvo atitinkamai 71 % ir 68 %, o stavudino grupėje – 64 % ir 63 %.

Vidutinis ŽIV-1 RNR ir CD4 kiekio pokytis 48 savaitės gydyme, lyginant su pradiniu, buvo toks pat abiejose gydymo grupėse: -3,09 ir -3,09 log₁₀ kopijų/ml, +169 ir +167 ląstelių/mm³ atitinkamai tenofoviro dizoproksilio 245 mg ir stavudino grupėse. Gydymo, kuris užtruko 144 savaites vidutinis pokytis, lyginant su pradiniu, išliko toks pat abiejose – atitinkamai tenofoviro dizoproksilio 245 mg ir stavudinu gydytose – grupėse: -3,07 ir -3,03 log₁₀ kopijų/ml, +263 ir +283 ląstelių/mm³. Pastebėtas nuolatinis atsakas į gydymą tenofoviro dizoproksiliu 245 mg nepriklausomai nuo pradinio ŽIV-1 RNR ir CD4 ląstelių kiekio.

K65R mutacija šiek tiek dažniau pasireiškė pacientams, gydytiems tenofoviro dizoproksiliu, lyginant su aktyvios kontrolės grupe (2,7 % lyginant su 0,7 %). Visais atvejais atsparumas efavirenzui ar lamivudinui jau buvo iki pasireiškiant K65R mutacijai arba sutapo su ja. Aštuoniems tenofoviro dizoproksiliu 245 mg gydytos grupės ŽIV-pacientams pasireiškė K65R mutacija: 7 iš jų – per pirmąsias 48 gydymo savaites, o paskutiniajam – 96 gydymo savaitę. Daugiau K65R mutacijos išsivystymo atvejų iki 144 gydymo savaitės nepastebėta. Vienam tenofoviro dizoproksilio grupės pacientui atsirado viruso K70E pakaita. Iš genotipinės ir fenotipinės analizės nenustatyta kitų atsparumo tenofovirui išsivystymo būdų.

Duomenys apie HBV

Antivirusinis aktyvumas prieš HBV in vitro. HepG2 2.2.15 ląstelių linijoje *in vitro* buvo nustatytas tenofoviro antivirusinis aktyvumas prieš HBV. Tenofoviro EK₅₀ reikšmės svyravo nuo 0,14 iki 1,5 μmol/l intervale, o CK₅₀ (50 % citotoksiškumo koncentracija) reikšmės buvo > 100 μmol/l.

Atsparumas. Su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui susijusių HBV mutacijų identifikuota nebuvo (žr. „Klinikinis veiksmingumas ir saugumas“). Tiriant ląsteles nustatyta, kad HBV padermių, kurios ekspresuoja rtV173L, rtL180M ir rtM204I/V mutacijas, susijusias su rezistentiškumu lamivudinui ir telbivudinui, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 0,7 iki 3,4 karto, lyginant su laukinio tipo virusu. HBV padermės, kurios ekspresuota rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V ir rtM250V mutacijas, susijusias su rezistentiškumu entekavirui, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 0,6 iki 6,9 karto, lyginant su laukinio tipo virusu. HBV padermės, kurios ekspresuota su rezistentiškumu adefovirui susijusias rtA181V ir rtN236T mutacijas, jautrumas tenofovirui svyruoja nuo 2,9 karto iki 10 kartų, lyginant su laukinio tipo virusu. Virusų, turinčių rtA181T mutaciją, jautrumas tenofovirui išlieka, o EK₅₀ reikšmė siekia 1,5 karto, lyginant su laukinio tipo virusu.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Tenofoviro dizoproksilio poveikio nauda yra paremta HBeAg teigiamų ir HBeAg neigiamų suaugusiųjų, sergančių lėtiniu hepatitu B, esant kompensuotai ir dekompenсуotai ligai, virusologiniu, biocheminiu ir serologiniu atsaku. Gydymas buvo skirtas pacientams, įskaitant anksčiau negydytus, gydytus lamivudinu, gydytus adefoviro dipivoksiliu ir pacientus, kuriems iš pradžių buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančios mutacijos. Nauda taip pat buvo patvirtinta histologiniu atsaku kompensuota liga sergantiems pacientams.

Patirtis su pacientais, kurie serga kompensuota kepenų liga 48-ąją savaitę (GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimai)

4 lentelėje pateikiami dviejų atsitiktinių imčių III fazės dvigubai koduotų tyrimų, trukusių 48 savaites ir palyginusių tenofoviro dizoproksilio bei adefoviro dipivoksilio poveikį kompensuotą kepenų ligą turintiems suaugusiems pacientams, rezultatai. GS-US-174-0103 tyrime dalyvavo 266 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg teigiami pacientai, o GS-US-174-0102 tyrime dalyvavo 375 (atsitiktinai atrinkti ir gydyti) HBeAg neigiami ir HBeAk teigiami pacientai.

Abiejų tyrimų duomenimis, pagal pagrindinę veiksmingumo vertinamąją baigtį, t. y. visišką atsaką (apibrėžiamą kaip HBV DNR kiekis, kuris yra < 400 kopijų/ml, ir bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo), tenofoviras dizoproksilis buvo reikšmingai pranašesnis už adefoviro dipivoksilį. Be to, palyginus gydymą 245 mg tenofoviru dizoproksilio doze su gydymu 10 mg adefoviro dipivoksilio doze, gauti rezultatai parodė, kad tenofoviru dizoproksilio grupėje pacientų, kuriems HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, buvo reikšmingai daugiau. Pagal histologinį atsaką 48-ąją savaitę abiejų gydymų rezultatai buvo panašūs (tai apibūdina bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo) (žr. toliau 4 lentelę).

GS-US-174-0103 tyrime pacientų, kuriems 48-ąją savaitę ALT aktyvumas buvo normalus ir kuriems buvo pasiektas HBsAg netekimas, dalis buvo reikšmingai didesnė tenofoviru dizoproksilio vartojusių grupėje, lyginant su adefoviro dipivoksilio grupe (žr. toliau 4 lentelę).

4 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems pacientams 48-ąją savaitę

Rodiklis	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 250	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 125	245 mg tenofoviru dizoproksilio n = 176	10 mg adefoviro dipivoksilio n = 90
Visiškas atsakas (%)^a	71*	49	67*	12
Histologija				
Histologinis atsakas (%) ^b	72	69	74	68
HBV DNR kiekio sumažėjimo nuo pradinės reikšmės mediana^c (log₁₀ kopijų/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	93*	63	76*	13
ALT (%) Normalizavęsis ALT^d	76	77	68*	54
Serologija (%)				
HBeAg netekimas/serokonversija	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg netekimas/serokonversija	0/0	0/0	3*/1	0/0

*p < 0,05, palyginus su adefoviro dipivoksiliu.

^a Visišką atsaką apibūdina HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml ir bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

^b Bent dviem taškais sumažėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

^c HBV DNR kiekio pokyčio nuo pradinės reikšmės mediana rodo skirtumą tarp pradinio HBV DNR kiekio ir tyrimo aptikimo ribos (*limit of detection, LOD*).

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo normos ribas, populiacijoje.

n/a = *not applicable* (duomenys nebūtinai).

Tenofoviras dizoproksilis buvo susijęs su reikšmingai didesne pacientų dalimi, kuriems buvo nenustatoma HBV DNR (< 169 kopijų/ml (< 29 TV/ml); *Roche Cobas Togman* HBV tyrimo kiekybinio įvertinimo riba), lyginant su adefoviro dipivoksiliu (atitinkamai GS-US-174-0102 tyrime 91 % ir 56 %, GS-US-174-0103 tyrime 69 % ir 9 %).

Sujungus GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimų duomenis nustatyta, kad nukleozidiniais vaistais anksčiau gydytų (n = 51) ir jais negydytų (n = 375) pacientų bei prieš pradėdant tyrimą normalų ALT aktyvumą (n = 21) ir pakitusį ALT aktyvumą turinčių pacientų (n = 405) atsakas į gydymą tenofoviru dizoproksiliu buvo panašus. Keturiasdešimt devyni (iš 51) nukleozidiniais vaistais gydyti pacientai anksčiau buvo gydyti lamivudinu. Visišką atsaką į gydymą pasiekė septyniiasdešimt

trys procentai nukleozidiniai vaistais gydytų ir 69 % jais negydytų pacientų, o 90 % nukleozidiniai vaistiniai preparatais gydytų pacientų ir 88 % nukleozidiniai vaistiniai preparatais negydytų pacientų HBV DNR kiekis sumažėjo iki < 400 kopijų/ml. Visiems normalų pradinį ALT aktyvumą turėjusiems pacientams ir 88 % pakitusį pradinį ALT aktyvumą turėjusiems pacientams HBV DNR kiekis sumažėjo iki < 400 kopijų/ml).

Patirtis virš 48 savaičių GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimų metu

GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose po dvigubai koduoto 48 savaičių trukmės gydymo (245 mg tenofoviro dizoproksilio arba 10 mg adefoviro dipivoksilio doze), pacientai be pertraukos perėjo prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu. GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose dalyvavusių atitinkamai 77 % ir 61 % pacientų toliau dalyvavo tyrime iki 384-osios savaitės.

Nustatyta, kad tęsiant gydymą tenofoviru dizoproksiliu 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją savaitėmis išliko virusų supresija, biocheminis ir serologinis atsakas (žr. toliau 5 ir 6 lenteles).

5 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis ^a	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 125					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^g	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologija (%) HBeAg netekimas/ serokonversija	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a	n/a
HBsAg netekimas/ serokonversija	0/0	0/0	0/0	0/0	0/0	1/1 ⁿ	0/0	0/0	0/0	0/0 ^k	1/1 ⁿ	1/1 ⁿ

^a Pagrįsta ilgo laikotarpio vertinimo algoritmu (LTE (*Long Term Evaluation*) analizė) - pacientai, kurie nutraukė tyrimą bet kuriuo metu iki 384-osios savaitės dėl protokole nustatytos vertinamosios baigties, bei pacientai, baigę 384 savaičių gydymą, buvo įtraukti į vardiklį.

^b 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaičių atviras gydymas.

^c 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

^e 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu po kurio buvo vykdomas 96 savaičių atviras gydymas.

^f 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^g 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaičių atviras gydymas.

^h 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

ⁱ 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaičių atviras gydymas.

^j 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^k Vienas šios grupės pacientas pirmą kartą tapo HBsAg neigiamu 240-osios savaitės apsilankymo metu ir paskutinę duomenų rinkimo dieną toliau dalyvavo tyrime. Tačiau kito apsilankymo metu buvo galiausiai patvirtintas tiriamojo HBsAg nebuvimas.

^l 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaičių atviras gydymas.

^m 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

ⁿ Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviras dizaproksilis).

^o 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas.

^p 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

n/a = *not applicable* (duomenys nebūtinai).

6 lentelė. Veiksmingumo rodikliai kompensuota liga sirgusiems HBeAg teigiamiems pacientams 96-ąją, 144-ąją, 192-ąją, 240-ąją, 288-ąją ir 384-ąją atviro gydymo savaitėmis

Rodiklis	174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)											
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176						Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90					
Savaitė	96 ^b	144 ^c	192 ^h	240 ⁱ	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ^m	384 ^p
HBV DNR (%) < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALT (%) Normalizavęsis ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologija (%)												
HBsAg netekimas/ serokonversija	26/ 23	29/ 23	34/ 25	38/ 30	37/ 25	30/ 20	24/ 20	33/ 26	36/ 30	38/ 31	40/ 31	35/ 24
HBsAg netekimas/ serokonversija	5/ 4	8/ 6 ^g	11/ 8 ^g	11/ 8 ^l	12/ 8 ^l	15/ 12 ^l	6/ 5	8/ 7 ^g	8/ 7 ^g	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Pagrįsta ilgo laikotarpio vertinimo algoritmu (LTE (*Long Term Evaluation*) analizė) - pacientai, kurie nutraukė tyrimą bet kuriuo metu iki 384-osios savaitės dėl protokole nustatytos vertinamosios baigties, bei pacientai, baigę 384 savaitių gydymą, buvo įtraukti į vardiklį.

^b 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaitių atviras gydymas.

^c 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 48 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^d ALT aktyvumo normalizavimosi analizė buvo atliekama tik pacientų populiacijoje, kurių ALT aktyvumas tyrimo pradžioje viršijo VNR.

^e 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaitių atviras gydymas.

^f 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 96 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^g Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, įskaitant duomenis, surinktus prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-ITT).

^h 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaitių atviras gydymas.

ⁱ 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 144 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^j 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaitių atviras gydymas.

^k 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 192 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^l Pateikti skaičiai yra bendrosios procentinės dalys, remiantis Kaplano Mejerio analize, neskaitant duomenų, surinktų prie atvirojo gydymo tenofoviru dizoproksiliu paskyrus emtricitabiną (KM-tenofoviro dizoproksilis).

^m 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaitių atviras gydymas.

ⁿ 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 240 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

^o 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaitių atviras gydymas.

^p 48 savaitių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas 336 savaitių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

240-ąją savaitę buvo gauti 331 iš 489 pacientų, kurie toliau dalyvavo GS-US-174-0102 ir GS-US-174-0103 tyrimuose, porinio palyginimo prieš pradėdant tyrimą ir 240-ąją savaitę atliktos kepenų biopsijos duomenys (žr. 7 lentelę toliau). Devyniasdešimt penkiems procentams (225 iš 237) pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą nesirgo ciroze, ir 99 % (93 iš 94) pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą sirgo ciroze, fibrozės būklė nepakito arba pagerėjo (vertinant pagal *Ishak* fibrozės balą). Iš 94 pacientų, kurie prieš pradėdant tyrimą sirgo ciroze (*Ishak* fibrozės balas: 5-6), 26 % (24) *Ishak* fibrozės balas nepakito, o 72 % (68) pacientų iki 240 savaitės sumažėjo cirozė ir bent 2 taškais sumažėjo *Ishak* fibrozės balas.

7 lentelė. Histologinis atsakas (%) kompensuota liga sirgusiems HBeAg neigiamiems ir HBeAg teigiamiems tiriamiesiems 240-ąją savaitę, palyginti su histologiniais duomenimis pradedant tyrimą

	174-0102 tyrimas (HBeAg neigiami)		174-0103 tyrimas (HBeAg teigiami)	
	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 250 ^c	Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 125 ^d	245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 176 ^c	Nuo 10 mg adefoviro dipivoksilio perėję prie 245 mg tenofoviro dizoproksilio n = 90 ^d
Histologinis atsakas ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Histologijos analizė buvo atliekama tik toje pacientų populiacijoje, kurioje buvo gauti kepenų biopsijos duomenys (nebuvo gauti duomenys – neįtraukti į analizę) iki 240-osios savaitės. Atsakas, nustatytas pridėjus emtricitabiną, nebuvo įtrauktas (per abu tyrimus tai buvo iš viso 17 tiriamųjų).

^b Bent dviem taškais padidėjęs *Knodell* nekrozinio uždegimo balas, nesant *Knodell* fibrozės pablogėjimo.

^c 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas tenofoviru dizoproksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaičių atviras gydymas.

^d 48 savaičių dvigubai koduotas gydymas adefoviro dipivoksiliu, po kurio buvo vykdomas iki 192 savaičių atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu.

Patirtis su kartu ŽIV infekuotais pacientais, kurie anksčiau buvo gydyti lamivudinu

Atsitiktinių imčių, 48 savaičių trukmės, dvigubai koduoto, kontroliuoto klinikinio tyrimo (ACTG 5127 tyrimo) duomenimis, kai ŽIV ir kartu lėtinis hepatitu B infekuotiems suaugusiems pacientams, kurie anksčiau buvo lamivudinu, buvo paskirta 245 mg tenofoviro dizoproksilio dozė, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekis prieš pradedant tyrimą tenofoviro pogrupyje buvo 9,45 log₁₀ kopijų/ml (n = 27). Gydant 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze, pacientams, kurių 48 savaitės duomenys gauti, vidutinis serume esančios HBV DNR kiekio pokytis nuo pradinio buvo lygus -5,74 log₁₀ kopijų/ml (n = 18). Be to, 48-ąją savaitę 61 % pacientų ALT aktyvumas buvo normalus.

Patirtis su persistuojančių viruso replikaciją turinčiais pacientais (GS-US-174-0106 tyrimas)

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės ar 245 mg tenofoviro dizoproksilio, vartojamo kartu su 200 mg emtricitabino doze, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame GS-US-174-0106 tyrime, kurio metu tirti HBeAg teigiami ir HBeAg neigiami suaugę pacientai, kuriems ilgiau nei 24 savaites vartojant 10 mg adefoviro dipivoksilio dozę išliko viremija (HBV DNR kiekis ≥ 1 000 kopijos/ml). Prieš pradedant tyrimą 57 % pacientų, atsitiktinai atrinktų tenofovirui dizoproksiliui, palyginus su 60 % pacientų, atsitiktinai atrinktų į gydymo emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, anksčiau buvo gydyti lamivudinu. Iš viso 24-ąją savaitę 66 % (35 iš 53) tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (< 69 TV/ml), palyginus su 69 % (36 iš 52) emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų (p = 0,672). Be to, 55 % (29 iš 53) tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų buvo nenustatoma HBV DNR (< 169 kopijos/ml (< 29 TV/ml); *Roche Cobas Togman* HBV tyrimo kiekybinio įvertinimo riba), palyginus su 60 % (31 iš 52) emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu gydytų pacientų (p = 0,504). Palyginimus tarp gydymo grupių virš 24 savaičių sunku interpretuoti, nes tyrėjai laikėsi nuomonės sustiprinti gydymą atviruoju būdu skiriant emtricitabiną kartu su tenofoviru dizoproksiliu. Ilgalaikiai tyrimai, siekiantys įvertinti gydymo dviem vaistiniais preparatais – emtricitabinu kartu su tenofoviru dizoproksiliu – naudos ir rizikos santykį tik HBV infekuotiems pacientams, tebevykdomi.

Patirtis su dekompensuota kepenų liga sergančiais pacientais 48-ąją savaitę (GS-US-174-0108 tyrimas)

Tyrimas GS-US-174-0108 – tai atsitiktinių imčių, dvigubai koduotas, veikliuoju preparatu kontroliuojamas tyrimas, kurio metu vertinamas tenofoviro dizoproksilio (n = 45), emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio (n = 45) bei entekaviro (n = 22) saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems dekompensuota kepenų liga. Tenofoviro dizoproksilio grupėje pacientams tyrimo pradžioje nustatyti CPT balo vidurkis buvo 7,2, HBV DNR kiekio vidurkis – 5,8 log₁₀ kopijų/ml ir ALT aktyvumo serume vidurkis – 61 V/l. Keturiasdešimt du procentai (19/45) pacientų mažiausiai

6 mėnesius prieš tai buvo gydyti lamivudinu, 20 % (9/45) pacientų prieš tai buvo gydyti adefoviro dipivoksiliu ir 9 iš 45 pacientų (20 %) tyrimo pradžioje turėjo rezistentiškumą lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui lemiančias mutacijas. Bendrinės pagrindinės saugumo vertinamosios baigtys buvo gydymo nutraukimas dėl nepageidaujamų reiškinių ir patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl.

Tenofoviro dizoproksilio bei emtricitabino ir tenofoviro dizoproksilio gydymo grupėse atitinkamai 74 % (29/39) ir 94 % (33/35) pacientų, kurių CPT balas ≤ 9 , po 48 gydymo savaitių buvo pasiektas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml.

Apibendrinant, duomenys, gauti šio tyrimo metu, yra pernelyg riboti, kad būtų galima daryti kokias nors galutines gydymo emtricitabinu ir tenofoviro dizoproksiliu bei vien tenofoviro dizoproksiliu palyginimo išvadas (žr. toliau esančią 8 lentelę).

8 lentelė. Saugumo ir veiksmingumo rodikliai dekompenzuota liga sirgusiems pacientams 48-ąją savaitę

Rodiklis	Tyrimas 174-0108		
	Tenofovirus dizoproksilis 245 mg (n = 45)	Emtricitabinas 200 mg/ tenofovirus dizoproksilis 245 mg (n = 45)	Entekaviras (0.5 mg arba 1 mg) n = 22
Netoleravimas (tiriamąjo vaistinio preparato vartojimo nutraukimas visam laikui dėl gydymo metu pasireiškusių nepageidaujamų reiškinių) n (%) ^a	3 (7 %)	2 (4 %)	2 (9 %)
Patvirtintas kreatinino kiekio serume padidėjimas $\geq 0,5$ mg/dl nuo pradinio arba patvirtintas fosfatų kiekis serume < 2 mg/dl n (%) ^b	4 (9 %)	3 (7 %)	1 (5 %)
HBV DNR n (%) < 400 kopijų/ml n (%)	31/44 (70 %)	36/41 (88 %)	16/22 (73 %)
ALT n (%) Normalus ALT	25/44 (57 %)	31/41 (76 %)	12/22 (55 %)
CPT rodmenys ≥ 2 balų sumažėjimas nuo pradinio n (%)	7/27 (26 %)	12/25 (48 %)	5/12 (42 %)
CPT balo pokyčio nuo pradinės vertės vidurkis	-0,8	-0,9	-1,3
MELD (galutinės stadijos kepenų ligos įvertinimo modelis) balo pokyčio nuo pradinės vertės vidurkis	-1,8	-2,3	-2,6

^a p= 0,622 lyginant jungtines gydymo su tenofoviro grupes ir entekaviro grupę,

^b p= 1,000 lyginant jungtines gydymo su tenofoviro grupes ir entekaviro grupę.

Patirtis virš 48 savaitių GS-US-174-0108 tyrimo metu

Naudojant analizę (kai tyrimo nebaigimas / gydymo keitimas = neefektyvumas) buvo nustatyta, kad 168-ąją savaitę 50 % (21 iš 42) tiriamųjų, vartojusių tenofovirą dizoproksilį, 76 % (28 iš 37) tiriamųjų, vartojusių emtricitabiną ir tenofovirą dizoproksilį, bei 52 % (11 iš 21) tiriamųjų, vartojusių entekavirą, buvo pasiekta HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml.

Patirtis su lamivudinui rezistentišku HBV sergančiais pacientais 240-ąją savaitę (GS-US-174-0121 tyrimas)

245 mg tenofoviro dizoproksilio dozės veiksmingumas ir saugumas buvo įvertinti atliekant atsitiktinių imčių, dvigubai koduotą tyrimą (GS-US-174-0121), kuriame dalyvavo HBeAg teigiami ir HBeAg neigiami pacientai (n = 280), kuriems yra kompensuota kepenų liga, kuriems pasireiškė viremija (HBV DNR $\geq 1\ 000$ TV/ml) bei kuriems genotipine analize buvo įrodytas rezistentiškumas lamivudinui (rtM204I/V +/- rtL180M). Prieš pradėdant tyrimą tik penki pacientai turėjo su rezistentiškumu adefovirui susijusias mutacijas. Šimtas keturiasdešimt vienas ir 139 suaugę tiriamieji buvo atsitiktinai atrinkti atitinkamai į tenofoviro dizoproksilio ir emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupes. Prieš pradėdant tyrimą demografiniai tiriamųjų rodikliai šiose dvejose gydymo grupėse buvo panašūs: prieš pradėdant tyrimą 52,5 % tiriamųjų buvo HBeAg neigiami, 47,5 % tiriamųjų buvo HBeAg teigiami, atitinkamai vidutinis HBV DNR kiekis buvo 6,5 log₁₀ kopijų/ml, o ALT aktyvumo vidurkis buvo 79 V/l.

Pasibaigus 240 gydymo savaitei, 117 iš 141 tiriamojo (83 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, buvo nustatytas HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 51 iš 79 tiriamųjų (65 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. Pasibaigus 240 gydymo emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu savaitei, 115 iš 139 tiriamųjų (83 %) buvo nustatyta HBV DNR kiekis < 400 kopijų/ml, o 59 iš 83 tiriamųjų (71 %) – normalizavęsis ALT aktyvumas. 16 iš 65 HBeAg teigiamų tiriamųjų (25 %), kurie buvo atsitiktinai atrinkti į tenofoviro dizoproksilio grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 8 iš 65 tiriamųjų (12 %) – anti-HBe serokonversija. 13 iš 68 (19 %) HBeAg teigiamų tiriamųjų, kurie buvo atsitiktinai atrinkti į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, iki 240 savaitės pasireiškė HBeAg netekimas, o 7 iš 68 tiriamųjų (10 %) – anti-HBe serokonversija. Iki 240 savaitės dviem tiriamiesiems atsitiktinai atrinktų tenofoviro dizoproksilio tiriamųjų grupėje nustatytas HBsAg netekimas, tačiau anti-HBe serokonversijos nenustatyta. Penkiems tiriamiesiems, atsitiktinai atrinktiems į emtricitabino kartu su tenofoviru dizoproksiliu grupę, pasireiškė HBsAg netekimas, 2 iš šių 5 tiriamųjų pasireiškė anti-HBe serokonversija.

Klinikinis atsparumas

Norint nustatyti HBV polimerazės genotipo pokyčius nuo pradinių reikšmių, buvo įvertinti keturi šimtai dvidešimt šeši HBeAg neigiami (GS-US-174-0102, n = 250) ir HBeAg teigiami (GS-US-174-0103, n = 176) pacientai, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti į dvigubai koduotą gydymą tenofoviru dizoproksiliu, o po to perėjo prie atviro gydymo tenofoviro dipivoksiliu. Taikant gydymą vien tenofoviru dizoproksiliu, 48-ąją (n = 39), 96-ąją (n = 24), 144-ąją (n = 6), 192-ąją (n = 5), 240-ąją (n = 4), 288-ąją (n = 6) ir 384-ąją (n = 2) savaitėmis genotipo įvertinimas visiems HBV DNR kiekį > 400 kopijų/ml turintiems pacientams parodė, kad su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui susijusių mutacijų neatsirado.

Norint nustatyti HBV polimerazės genotipo pokyčius nuo pradinių reikšmių, buvo įvertinti du šimtai penkiolika HBeAg neigiamų (GS-US-174-0102, n = 125) ir HBeAg teigiamų (GS-US-174-0103, n = 90) pacientų, kurie iš pradžių buvo atsitiktinai atrinkti į dvigubai koduotą gydymą adefoviro dipivoksiliu, o po to perėjo prie atviro gydymo tenofoviro dipivoksiliu. Taikant gydymą vien tenofoviru dizoproksiliu, 48-ąją (n = 16), 96-ąją (n = 5), 144-ąją (n = 1), 192-ąją (n = 2), 240-ąją (n = 1), 288-ąją (n = 1) ir 384-ąją (n = 2) savaitėmis genotipo įvertinimas visiems HBV DNR kiekį > 400 kopijų/ml turintiems pacientams parodė, kad su atsparumu tenofovirui dizoproksiliui susijusių mutacijų neatsirado.

GS-US-174-0108 tyrimo metu 45 pacientai (įskaitant 9 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui ir (arba) adefoviro dipivoksiliui mutacijos), iki 168 savaičių buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu. Genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 6 iš 8 pacientų, kurių HBV DNR kiekis 48-ąją savaitę buvo > 400 kopijų/ml. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta. Po 48 savaičių 5 tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamiesiems atlikta genotipo analizė. Amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta nė vienam tiriamajam.

GS-US-174-0121 tyrimo metu 141 pacientas, kuriam tyrimo pradžioje buvo nustatytos rezistentiškumą lamivudinui lemiančios pakaitos, iki 240 savaičių buvo gydomas tenofoviru dizoproksiliu. Iki paskutinio gydymo tenofoviru dizoproksiliu momento iš viso 4 pacientams pasireiškė viremijos epizodai (HBV DNR kiekis > 400 kopijų/ml). Genų sekos duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo gauti 2 iš šių 4 pacientų. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta.

Vartojimo paaugliams tyrimo (GS-US-174-0115) metu 52 pacientai (įskaitant 6 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių iki 72 savaičių buvo gydomi koduotu tenofoviru dizoproksiliu, tada 51 iš 52 pacientų taikytas atviras gydymas tenofoviru dizoproksiliu (tenofoviro dizoproksilio- tenofoviro dizoproksilio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 48 savaitę (n = 6), 72 savaitę (n = 5), 96 savaitę (n = 4), 144 savaitę (n = 2) ir 192 savaitę (n = 3). Penkiasdešimt keturi pacientai (įskaitant 2 pacientus, kuriems tyrimo pradžioje buvo patvirtintos rezistentiškumo lamivudinui mutacijos) iš pradžių 72 savaites vartojo koduotą placebo, tada 52 iš 54 pacientų buvo skiriamas tenofoviras dizoproksilis (PLB-tenofoviro dizoproksilio grupė). Genotipo įvertinimai buvo atliekami visiems šios grupės pacientams, kurių HBV DNR kiekis buvo > 400 kopijų/ml 96 savaitę (n = 17), 144 savaitę (n = 7) ir 192 savaitę (n = 8). Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, nestebėta.

Vartojimo vaikams tyrimo (GS-US-174-0144) metu genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) buvo 48 savaitę gauti 9 iš 10 koduotą tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų, kurių HBV DNR kiekis plazmoje buvo > 400 kopijų/ml. Genotipo duomenys pagal HBV izoliatų poras (pradinę ir skyrus gydymą) iš pacientų, kurių HBV DNR kiekis plazmoje buvo > 400 kopijų/ml ir kurie perėjo prie gydymo atviruoju tenofoviru dizoproksiliu nuo koduoto tenofoviro dizoproksilio (TDF-TDF grupė) arba nuo placebo (PLB-TDF grupė) po mažiausiai 48 savaičių koduoto gydymo, buvo gauti 12 iš 16 pacientų 96 savaitę, 4 iš 6 pacientų 144 savaitę ir 4 iš 4 pacientų 192 savaitę. Šiuose izoliatuose jokių amino rūgščių pakaitų, susijusių su rezistentiškumu tenofovirui dizoproksiliui, iki 48, 96, 144 arba 192 savaitės nestebėta.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. GS-US-104-0321 tyrime, 87 ŽIV-1 infekuoti anksčiau gydyti pacientai nuo 12 iki < 18 metų amžiaus, 48 savaites buvo gydomi tenofoviru dizoproksiliu (n = 45) arba placebo (n = 42) derinyje su optimizuotu baziniu gydymu (angl. *optimised background regimen*, OBR). Dėl tyrimo apribojimų tenofoviro dizoproksilio nauda, lyginant su placebo, remiantis plazmos ŽIV-1 RNR kiekiu 24 savaitę, neiširta. Tačiau nauda paauglių populiacijoje yra tikėtina, remiantis suaugusių ekstrapoliacija ir lyginamaisiais farmakokinetikos duomenimis (žr. 5.2 skyrių).

Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviru dizoproksiliu arba placebo, vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas buvo -1,004 ir -0,809, o vidutinis bendras kūno KMT Z-balas buvo atitinkamai -0,866 ir -0,584 lyginant su pradiniais. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (dvigubai koduotos fazės pabaiga) buvo -0,215 ir -0,165 KMT Z-balo juosmeninėje stuburo dalyje, ir -0,254 ir -0,179 bendro KMT Z-balo atitinkamai tenofoviro dizoproksilio ir placebo grupėse. Vidutinis KMT progresavimo dydis tenofoviro dizoproksilio grupėje, lyginant su placebo grupe, buvo mažesnis. 48 savaitę, šešiams paaugliams tenofoviro dizoproksilio grupėje ir vienam paaugliui placebo grupėje stebėtas reikšmingas juosmeninės stuburo dalies KMT sumažėjimas (kaip nustatyta, netekimas > 4 %). Tarp 28 pacientų 96 savaites gydomų tenofoviru dizoproksiliu KMT Z-balas sumažėjo -0,341 juosmeninei stuburo daliai ir -0,458 bendrai visam kūnui.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 97 anksčiau gydyti pacientai nuo 2 iki < 12 metų, kuriems nustatyta stabili virusologinė supresija gydant stavudino arba zidovudino preparatais, atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti pakeisti stavudiną arba zidovudiną tenofoviru dizoproksiliu (n = 48) arba toliau taikyti ankstesnį gydymą (n = 49) 48 savaites. Po 48 savaičių 83 % pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 92 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje nustatyta < 400 kopijų/ml ŽIV RNR koncentracija. Pacientų, kuriems po 48 savaičių išliko < 400 kopijų/ml koncentracija, procentinei daliai daugiausiai įtakos turėjo didesnis visiškai nutraukusiųjų gydymą skaičius tenofoviro dizoproksilio grupėje. Neįtraukus trūkstantį duomenų, po 48 savaičių < 400 kopijų/ml ŽIV RNR

koncentracija nustatyta 91 % pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 94 % pacientų stavudino arba zidovudino grupėje.

Pacientams vaikams ir paaugliams nustatytas KMT sumažėjimas. Pacientams, kurie buvo gydyti tenofoviu dizoproksiliu arba stavudinu ar zidovudinu, pradinio įvertinimo metu vidutinis juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas buvo -1,034 ir -0,498, o vidutinis bendras kūno KMT Z-balas buvo atitinkamai -0,471 ir -0,386. Vidutiniai pokyčiai 48 savaitę (atsitiktinių imčių fazės pabaigoje) tenofoviro dizoproksilio ir stavudino ar zidovudino grupėse buvo atitinkamai 0,032 ir 0,087 juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas bei -0,184 ir -0,027 viso kūno KMT Z-balas. Po 48 savaičių vidutinis juosmeninės stuburo dalies kaulų mineralinio tankio padidėjimas tenofoviro dizoproksilio ir stavudino ar zidovudino grupėse buvo panašus. Viso kūno kaulų mineralinio tankio padidėjimas tenofoviro dizoproksilio grupėje buvo mažesnis nei stavudino ar zidovudino grupėse. Po 48 savaičių reikšmingas (> 4 %) KMT sumažėjimas juosmeninėje stuburo dalyje nustatytas vienam tenofoviu dizoproksiliu gydytam tiriamajam ir nė vienam stavudinu ar zidovudinu gydytam tiriamajam. 64 tiriamiesiems, kurie buvo gydomi tenofoviu dizoproksiliu, 96 savaites, juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas nukrito -0,012, viso kūno nukrito -0,338. KMT Z-balas nebuvo koreguotas atsižvelgiant į ūgį ir svorį.

Tyrimo GS-US-104-0352 metu 8 iš 89 tenofovirą dizoproksilį vartojusių pacientų vaikų (9,0 %) tiriamojo vaisto vartojimas buvo nutrauktas dėl nepageidaujamų reiškinių, susijusių su inkstais. Penkių tiriamųjų (5,6 %) laboratoriniai rodikliai kliniškai atitiko proksimalinę inkstų tubulopatiją, 4 iš jų tenofoviro dizoproksilio vartojimą nutraukė (tenofoviro dizoproksilio vartojimo mediana – 331 savaitė).

Lėtinis hepatitis B. Tyrimo GS-US-174-0115 metu 106 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai nuo 12 iki < 18 metų, sergantys lėtine HBV infekcija [HBV DNR kiekis $\geq 10^5$ kopijų/ml, kuriems yra padidėjęs ALT aktyvumas serume ($\geq 2 \times$ VNR) arba jis buvo padidėjęs per paskutinius 24 mėnesius], 72 savaites buvo gydomi 245 mg tenofoviro dizoproksilio doze (n = 52) arba placebo (n = 54). Pacientai turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviu dizoproksiliu, bet galėjo būti anksčiau gydyti deriniais su interferonu (> 6 mėnesius iki atrankos) arba kitais per burną vartojamais nukleozidiniai vaistais / nukleotidais nuo HBV, kurių sudėtyje nėra tenofoviro dizoproksilio (> 16 savaičių iki atrankos). 72-ąją savaitę iš viso 88 % (46 iš 52) pacientų tenofoviro dizoproksilio vartojusiųjų grupėje ir 0 % (0 iš 54) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. 72-ąją savaitę septyniasdešimt keturiems procentams (26 iš 35) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 31 % (13 iš 42) pacientų placebo grupėje. Nukleozidiniai vaistais / nukleotidais negydytų pacientų (n = 20) ir nukleozidiniai vaistais / nukleotidais jau gydytų pacientų (n = 32), įskaitant lamivudinui rezistentiškus pacientus (n = 6), atsakas į gydymą tenofoviu dizoproksiliu buvo panašus. Devyniasdešimt penkiems procentams nukleozidiniai vaistais / nukleotidais negydytų pacientų, 84 % nukleozidiniai vaistais / nukleotidais jau gydytų pacientų ir 83 % lamivudinui rezistentišku pacientų 72-ąją savaitę nustatytas HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Trisdešimt vienas iš 32 nukleozidiniai vaistais / nukleotidais gydytų pacientų anksčiau buvo gydytas lamivudinu. 72-ąją savaitę 96 % (27 iš 28) aktyvaus imuniteto pacientų (kuriems HBV DNR kiekis $\geq 10^5$ kopijų/ml, ALT aktyvumas serume > 1,5 x VNR) tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 0 % (0 iš 32) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. 72-ąją savaitę septyniasdešimt penkiems procentams (21 iš 28) aktyvaus imuniteto pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalus, palyginti su 34 % (11 iš 32) pacientų placebo grupėje.

Po 72 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofoviu dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 72 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofoviu dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofoviu dizoproksiliu (tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupė): 192-ąją savaitę 86,5 % (45 iš 52) tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą tenofoviu dezoproksiliu (PLB-tenofoviro dizoproksilio grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192-ąją savaitę 74,1 % (40 iš 54) PLB-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis

buvo < 400 kopijų/ml. Pacientų dalis, kuriems 192-ąją savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo 75,8 % (25 iš 33) tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio grupės tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg teigiami, ir 100,0 % (2 iš 2) tiriamųjų, kurie tyrimo pradžioje buvo HBeAg neigiami. Anti-HBe serokonversija 192-ąją savaitę nustatyta panašioms procentinėms tenofoviro dizoproksilio-tenofoviro dizoproksilio ir PLB-tenofoviro dizoproksilio grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 37,5 % ir 41,7 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0115 metu, santrauka yra pateikta 9 lentelėje.

9 lentelė. Kaulų mineralinio tankio įvertinimas tyrimo pradžioje, 72 savaitę ir 192 savaitę

	Tyrimo pradžia		72 savaitė		192 savaitė	
	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,42 (0,762)	-0,26 (0,806)	-0,49 (0,852)	-0,23 (0,893)	-0,37 (0,946)	-0,44 (0,920)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,19 (1,110)	-0,23 (0,859)	-0,36 (1,077)	-0,12 (0,916)	-0,38 (0,934)	-0,42 (0,942)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs juosmeninės stuburo dalies KMT ^b	NA	NA	1,9 % (1 tiriamasis)	0 %	3,8 % (2 tiriamieji)	3,7 % (2 tiriamieji)
Ne mažiau kaip 6 % sumažėjęs bendras KMT ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 tiriamasis)
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a KMT Z-balai pagal ūgį ir svorį nekoreguoti

^b Pagrindinė saugumo vertinamoji baigtis 72 savaitę

Tyrimo GS-US-174-0144 89 HBeAg neigiami ir HBeAg teigiami pacientai, kurių amžius buvo nuo 2 iki < 12 metų, sergantys lėtiniu hepatitu B, vartojo tenofovirą dizoproksilį po 6,5 mg/kg (maksimali dozė buvo 245 mg) (n = 60) arba placebo (n = 29) kartą per parą 48 savaites. Tiriamieji turėjo būti anksčiau negydyti tenofoviro dizoproksiliu, jiems HBV DNR kiekis turėjo būti > 10⁵ kopijų/ml (~ 4,2 log₁₀ TV/ml) ir ALT aktyvumas > 1,5 × viršutinė normos riba (VNR) atrankos metu. 48-ąją savaitę 77 % (46 iš 60) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 7 % (2 iš 29) pacientų placebo grupėje HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). 48-ąją savaitę šešiasdešimt šešiams procentams (38 iš 58) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ALT aktyvumas buvo normalizavęsis, palyginti su 15 % (4 iš 27) pacientų placebo grupėje. Dvidešimt penki procentai (14 iš

56) pacientų tenofoviro dizoproksilio grupėje ir 24 % (7 iš 29) pacientų placebo grupėje pasiekė HBeAg serokonversiją 48-ąją savaitę.

Atsakas į gydymą tenofovirusu dizoproksiliu tarp anksčiau negydytų ir anksčiau gydytų tiriamųjų buvo panašus – 76 % (38 iš 50) anksčiau negydytų tiriamųjų ir 80 % (8 iš 10) anksčiau gydytų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Atsakas į gydymą tenofovirusu dizoproksiliu taip pat buvo panašus tarp tyrimo pradžioje HBeAg neigiamų ir HBeAg teigiamų tiriamųjų – 77 % (43 iš 56) HBeAg teigiamų ir 75,0 % (3 iš 4) HBeAg neigiamų tiriamųjų 48-ąją savaitę HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Tyrimo pradžioje HBV genotipų pasiskirstymas tarp TDF ir placebo grupių buvo panašus. Daugumos tiriamųjų genotipas buvo arba C (43,8 %), arba D (41,6 %), o genotipai A ir B pasitaikė rečiau ir buvo panašaus dažnio (kiekvienas po 6,7 %). Tik 1 tiriamoji, atsitiktinių imčių būdu paskirto į TDF grupę, genotipas tyrimo pradžioje buvo E. Apskritai, atsakas į gydymą tenofovirusu dizoproksiliu buvo panašus A, B, C ir E genotipo tiriamiesiems [75–100 % tiriamųjų pasiekė HBV DNR kiekį < 400 kopijų/ml (69 TV/ml) 48-ąją savaitę], o mažesnis atsako dažnis buvo D genotipo infekcija sergančių tiriamųjų grupėje (55 %).

Po mažiausiai 48 savaites trukusio koduoto atsitiktinių imčių gydymo kiekvienam tiriamajam galėjo būti taikomas atviras gydymas tenofovirusu dizoproksiliu iki 192 savaitės. Po 48 savaitės virusologinė supresija išliko tiems tiriamiesiems, kuriems buvo taikytas dvigubai koduotas gydymas tenofovirusu dizoproksiliu, o vėliau – atviras gydymas tenofovirusu dizoproksiliu (TDF-TDF grupė): 192-ąją savaitę 83,3 % (50 iš 60) TDF-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml (69 TV/ml). Dvigubai koduoto laikotarpio metu vartojusiųjų placebo grupei pradėjus taikyti atvirą gydymą TDF (PLB-TDF grupė), tiriamųjų, kurių HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml, procentinė dalis ženkliai padidėjo: 192 savaitę 62,1 % (18 iš 29) PLB-TDF grupės tiriamųjų HBV DNR kiekis buvo < 400 kopijų/ml. TDF-TDF bei PLB-TDF grupių tiriamųjų dalis, kuriems 192 savaitę ALT aktyvumas normalizavosi, buvo atitinkamai 79,3 % ir 59,3 % (remiantis centrinės laboratorijos kriterijais). HBeAg serokonversija 192 savaitę nustatyta panašioms procentinėms TDF-TDF ir PLB-TDF grupių tiriamųjų dalims (atitinkamai 33,9 % ir 34,5 %). Nė vienam jokios grupės tiriamajam 192 savaitę nenustatyta HBsAg serokonversija. Atsako į gydymą tenofovirusu dizoproksiliu dažnis 192 savaitę TDF-TDF grupėje išliko visiems A, B ir C genotipo tiriamiesiems (80–100 %). 192 savaitę tiriamųjų, sergančių D genotipo infekcija, atsako dažnis vis dar buvo mažesnis (77 %), tačiau pagerėjo, palyginti su 48 savaitės rezultatais (55 %).

Kaulų mineralinio tankio (KMT) duomenų, gautų tyrimo GS-US-174-0144 metu, santrauka yra pateikta 10 lentelėje.

10 lentelė. Kaulų mineralinio tankio įvertinimas tyrimo pradžioje, 48 savaitę ir 192 savaitę

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Vidutinis (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balas ^a	-0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Vidutinio (SN) juosmeninės stuburo dalies KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)
Bendras kūno vidutinis (SN) KMT Z-balas ^a	-0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	-0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	-0,31 (1,418)
Bendrojo kūno vidutinio (SN) KMT Z-balo pokytis nuo tyrimo pradžios ^a	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)

	Tyrimo pradžia		48 savaitė		192 savaitė	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Kumuliacinis juosmeninės stuburo dalies KMT ^a sumažėjimas $\geq 4\%$ nuo tyrimo pradžios	NA	NA	18,3 %	6,9 %	18,3 %	6,9 %
Kumuliacinis bendrojo KMT ^a sumažėjimas $\geq 4\%$ nuo tyrimo pradžios	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Vidutinis % juosmeninės stuburo dalies KMT padidėjimas	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Vidutinis % bendrojo KMT padidėjimas	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = neaktualus / duomenys nebūtinai

^a Po 48 savaitės $\geq 4\%$ KMT sumažėjimo papildomiems tiriamiesiems nenustatyta

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Viread tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis ŽIV ir lėtinio hepatito B indikacijoms (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Tenofoviras dizoproksilis yra vandenyje tirpus esteris, kuris *in vivo* greitai virsta tenofoviru ir formaldehidu.

Ląstelėse tenofoviras virsta tenofoviro monofosfatu ir veikliuoju komponentu – tenofoviro difosfatu.

Absorbcija

Išgėrus tenofoviro dizoproksilio ŽIV infekuotam pacientui, tenofoviras dizoproksilis yra greitai absorbuojamas ir verčiamas tenofoviru. Vartojant daug tenofoviro dizoproksilio dozių kartu su maistu ŽIV infekuotiems pacientams susidaro šios vidutinės tenofoviro vertės (% CV): C_{max} 326 (36,6 %) ng/ml, AUC 3 324 (41,2 %) ng·h/ml ir C_{min} 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimali tenofoviro koncentracija kraujo serume susidaro per vieną valandą po dozės išgėrimo nevalgius ir per dvi valandas vaisto dozę išgėrus kartu su maistu. Geriamojo tenofoviro (iš tenofoviro dizoproksilio) biologinis pasisavinimas nevalgusiam pacientui yra maždaug 25 %. Vartojant tenofovirą dizoproksilį kartu su labai daug riebalų turinčiu maistu padidėja biologinis geriamojo vaisto pasisavinimas – tenofoviro AUC padidėja vidutiniškai 40 %, o C_{max} vidutiniškai 14 %. Po pirmosios tenofoviro dizoproksilio dozės pavalgusiems pacientams C_{max} vidutinė vertė kraujo serume yra nuo 213 iki 375 ng/ml. Tenofoviro dizoproksilio vartojimas kartu su lengvu maistu tenofoviro farmakokinetikos reikšmingai neveikia.

Pasiskirstymas

Po intraveninio suleidimo pastovus tenofoviro pasiskirstymo tūris buvo maždaug 800 ml/kg. Išgėrus tenofoviro dizoproksilio tenofoviras pasiskirsto daugelyje audinių, o didžiausia koncentracija susidaro inkstuose, kepenyse ir žarnyne (ikiklinikinių tyrimų duomenimis). Tenofoviro susijungimas su plazmos ar serumo baltymais *in vitro* buvo atitinkamai mažiau nei 0,7 % ir 7,2 % esant tenofoviro koncentracijai 0,01-25 µg/ml.

Biotransformacija

In vitro tyrimais nustatyta, kad nei tenofoviro dizoproksilio, nei tenofoviro CYP450 fermentai neveikia. Be to, esant koncentracijai, daug didesnei nei susidaranti *in vivo* (vidutiniškai 300 kartų), tenofovirus *in vitro* neslopina vaistų metabolizmo, kuriame dalyvauja bent viena svarbiausių žmogaus CYP450 izoformų, dalyvaujančių vaistų biotransformacijoje (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 ar CYP1A1/2). Esant 100 μmol/l tenofoviro dizoproksilio koncentracijai jis neturi jokio poveikio nei vienai CYP450 izoformų, išskyrus CYP1A1/2 – pastarojo substratų metabolizmas nedaug (6 %), bet statistiškai reikšmingai sumažėja. Remiantis šiais duomenimis, mažai tikėtina, kad galėtų pasireikšti kliniškai reikšminga sąveika tarp tenofoviro dizoproksilio ir kitų vaistinių preparatų, metabolizuojamų dalyvaujant CYP450 sistemai.

Eliminacija

Tenofovirus yra daugiausiai šalinamas pro inkstus, vykstant tiek filtracijai, tiek aktyviam pernešimui inkstų kanalėliuose. Po intraveninio suleidimo vidutiniškai 70-80 % dozės nepakitusios formos pašalinama su šlapimu. Bendrasis klirensas yra maždaug 230 ml/h/kg (vidutiniškai 300 ml/min.). Inkstų klirensas yra vidutiniškai 160 ml/h/kg (vidutiniškai 210 ml/min.), kas viršija glomerulų filtracijos greitį. Tai rodo, kad svarbų vaidmenį šalinant tenofovirusą turi aktyvi sekrecija kanalėliuose. Išgerto tenofoviro galutinis pusinės eliminacijos periodas trunka vidutiniškai 12-18 valandų.

Tyrimuose buvo nustatyta, kad aktyvios kanalėlių sekrecijos dėka tenofovirusas į proksimalinių kanalėlių ląsteles patenka dalyvaujant žmogaus organinių anijonų pernešėjams (human organic anion transporter 1, hOAT1) 1 ir 3, o į šlapimą tenofovirusas patenka dalyvaujant daugumai vaistų atspariam proteinui 4 (MRP 4).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Tenofoviro farmakokinetika nepriklauso nuo tenofoviro dizoproksilio dozės nuo 75 iki 600 mg ribose ir nekinta po pakartotinių dozių dozuojant bet kokiais kiekiais.

Amžius

Farmakokinetikos tyrimai su senyvais asmenimis (vyresniais nei 65 metų amžiaus) atlikti nebuvo.

Lytis

Negausūs tenofoviro farmakokinetikos moters organizme duomenys nerodo jokio reikšmingo nuo lyties priklausiančio poveikio.

Etninė grupė

Farmakokinetikos rodikliai skirtingose etninėse grupėse specialiai tirti nebuvo.

Vaikų populiacija

ŽIV-1. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos farmakokinetika buvo įvertinta 8 *ŽIV-1* infekuotiems paaugliams pacientams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kurių kūno masė ≥ 35 kg, ir 23 *ŽIV-1* infekuotiems vaikams nuo 2 iki < 12 metų amžiaus (žr. 11 lentelę toliau). Tenofoviro ekspozicija, pasiekta šiems pacientams vaikams ir paaugliams, kasdien vartojusiems 245 mg geriamo tenofoviro dizoproksilio arba 6,5 mg/kg kūno masės geriamo tenofoviro dizoproksilio, neviršijant maksimalios 245 mg dozės, buvo tokia pati, kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoproksilio.

11 lentelė. Vidutiniai (\pm SN) tenofoviro farmakokinetikos parametrai pacientams vaikams ir paaugliams pagal amžiaus grupes

Dozė ir farmacinė forma	245 mg plėvele dengta tabletė nuo 12 iki < 18 metų (n = 8)	6,5 mg/kg granulės nuo 2 iki < 12 metų (n = 23)
C_{max} (μg/ml)	0,38 \pm 0,13	0,24 \pm 0,13
AUC_{tau} (μg·h/ml)	3,39 \pm 1,22	2,59 \pm 1,06

Lėtinis hepatitis B. Pusiausvyrinės tenofoviro koncentracijos ekspozicija HBV infekuotiems paaugliams (nuo 12 iki < 18 metų amžiaus), kasdien vartojusiems 245 mg geriamojo tenofoviro dizoprosilio, buvo panaši kaip ir suaugusiems, vieną kartą per parą vartojusiems 245 mg tenofoviro dizoprosilio.

Tenofoviro ekspozicija HBV infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kasdien per burną vartojusiems po 6,5 mg tenofoviro dizoprosilio vienam kūno masės kilogramui (tablečių arba granuliu pavidalu) iki maksimalios 245 mg dozės, buvo panaši į ekspoziciją ŽIV-1 infekuotiems nuo 2 iki < 12 metų amžiaus pacientams vaikams, kartą per parą vartojusiems 6,5 mg/kg tenofoviro dizoprosilio (maksimali tenofoviro dizoprosilio dozė buvo 245 mg).

Vaikams iki 2 metų amžiaus farmakokinetikos tyrimai atlikti nebuvo.

Inkstų nepakankamumas

Farmakokinetiniai tenofoviro duomenys buvo nustatyti skiriant vienkartinę tenofoviro dizoprosilio 245 mg dozę 40-čiai ŽIV ir kartu HBV neinfekuotų suaugusių pacientų, sergančių įvairaus laipsnio inkstų nepakankamumu. Nepakankamumo laipsnis nustatytas remiantis pradiniu suaugusiųjų kreatinino klirensu (normali inkstų funkcija CrCl > 80 ml/min.; lengvo laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 50-79 ml/min.; vidutinio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 30-49 ml/min.; didelio laipsnio inkstų nepakankamumas – CrCl = 10-29 ml/min.). Lyginant su pacientais, kurių inkstų funkcija yra normali, vidutinė (% CV) ekspozicija tenofovirui padidėjo nuo 2 185 (12 %) ng·h/ml asmenims, kurių CrCl > 80 ml/min., iki 3 064 (30 %) ng·h/ml, 6 009 (42 %) ng·h/ml ir 15 985 (45 %) ng·h/ml pacientams, sergantiems atitinkamai lengvo, vidutinio laipsnio ar sunkiu inkstų nepakankamumu.

Rekomenduojama dozė ir dozavimo intervalas nustatyti remiantis vienkartinės dozės farmakokinetinių duomenų modeliavimu ŽIV neužkrėstiems ir HBV neinfekuotiems suaugusiems asmenims su įvairaus laipsnio inkstų funkcijos sutrikimu (žr. 4.2 skyrių).

Suaugusiems pacientams, kurių apskaičiuotasis kreatinino klirensas (CrCl) yra atitinkamai 30-49 ml/min., 20-29 ml/min. arba 10-19 ml/min., rekomenduojama vartoti 132 mg, 65 mg ir 33 mg tenofoviro dizoprosilio dozes. Nors nėra tikėtina, kad vartojant šias dozes bus visiškai atkartotos tenofoviro farmakokinetinės savybės pacientams su normalia inkstų funkcija, vartojantiems tenofoviro dizoprosilio 245 mg plėvele dengtas tabletes, manoma, kad vartojant šias dozes bus pasiektas geriausias naudos ir rizikos santykis pacientams, sergantiems inkstų funkcijos sutrikimu.

Numatoma, kad tiriamiesiems, sergantiems galutiniu inkstų nepakankamumu (GIN) (CrCl < 10 ml/min.), kuriems yra reikalinga hemodializė, 16,5 mg tenofoviro dizoprosilio dozė, skiriama užbaigus hemodializės procedūrą, apribos tenofoviro kaupimąsi organizme iki maždaug 2 kartus didesnės ekspozicijos nei nustatyta pacientams su normalia inkstų funkcija, vartojantiems tenofoviro dizoprosilio 245 mg plėvele dengtas tabletes. Vartojant šią rekomenduojamą dozę, ribojamas vaisto kaupimasis, tuo pat metu mėginant per dozavimo intervalą išlaikyti tenofoviro koncentraciją, panašią į mažiausią koncentraciją, nustatytą pacientams su normalia inkstų funkcija, vartojantiems tenofoviro dizoprosilio 245 mg plėvele dengtas tabletes.

Tenofoviro farmakokinetika nehemodializuojamiems pacientams, kurių kreatinino klirensas < 10 ml/min., ir GIN sergantiems pacientams, gydomiems peritonine ar kitos formos dialize, tirta nebuvo.

Tenofoviro farmakokinetika pacientams vaikams ir paaugliams, sergantiems inkstų nepakankamumu, neištirta. Duomenų nėra, todėl dozavimo rekomendacijų pateikti negalima (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vienkartinė 245 mg tenofoviro dizoprosilio dozė buvo skirta ŽIV ir HBV neinfekuotiems suaugusiems pacientams su skirtingo laipsnio kepenų funkcijos sutrikimu, nustatytu pagal Child-Pugh-Turcotte (CPT) klasifikaciją. Pacientams, kurių kepenų funkcija sutrikusi, tenofoviro farmakokinetika nebuvo reikšmingai pakitusi, taigi, dozės tokiems pacientams koreguoti nereikia. Sveikiems asmenims

vidutinė (% CV) tenofoviro C_{max} buvo 223 (34,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2 050 (50,8 %) ng·h/ml, pacientams, kurių kepenų funkcija buvo vidutiniškai sutrikusi, C_{max} buvo 289 (46,0 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2 310 (43,5 %) ng·h/ml, o pacientams su sunkiu kepenų funkcijos sutrikimu C_{max} buvo 305 (24,8 %) ng/ml, $AUC_{0-\infty}$ – 2 740 (44,0 %) ng·h/ml.

Vidulastelinė farmakokinetika

Neproliferuojančiose žmogaus periferinio kraujo vienbranduolėse ląstelėse (PKVL) tenofoviro difosfato pusinės eliminacijos periodas trunka maždaug 50 valandų, o fitohemagliutininu stimuliuotose analogiškosiose ląstelėse – maždaug 10 valandų.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Įprastų farmakologinio saugumo ikiklinikinių tyrimų duomenys specifinio pavojaus žmogui nerodo. Su žiurkėmis, šunimis ir beždžionėmis atliktų kartotinių dozių toksiškumo tyrimų metu, esant didesnei arba tokiai pačiai kaip klinikinė ekspozicija koncentracijai, nustatytas toksinis poveikis inkstams ir kaulams bei fosfatų kiekio serume sumažėjimas, kurie gali turėti klinikinės reikšmės. Toksinis poveikis kaulams pasireiškia osteomaliacija (beždžionėms) ir sumažėjusiu kaulų mineraliniu tankiu (KMT) (žiurkėms ir šunims). Toksinis poveikis kaulams jaunoms suaugusioms žiurkėms ir šunims pasireiškė esant ekspozicijai, ≥ 5 kartus viršijančiai vaikų ir paauglių ar suaugusių pacientų ekspoziciją; toksinis poveikis kaulams pasireiškė infekuotiems beždžionių jaunikliams, esant labai didelei ekspozicijai po preparato skyrimo po oda (≥ 40 kartų viršijančiai ekspozicijai pacientams). Pokyčiai, nustatyti tyrimuose su žiurkėmis ir beždžionėmis, rodo su veikliąja medžiaga susijusį fosfatų absorbcijos sumažėjimą žarnyne kartu su galimu antriniu KMT sumažėjimu.

Genotoksiškumo tyrimais nustatytas poveikis atliekant pelių limfomos tyrimą *in vitro*, neaiškus poveikis atliekant *Ames* testą su viena iš padermių ir silpnas poveikis atliekant UDS testą pirminiuose žiurkių hepatocituose. Tačiau poveikio nenustatyta atliekant *in vivo* pelių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą.

Atliekant geriamojo vaisto kancerogeniškumo tyrimus su žiurkėmis ir pelėmis, nustatytas tik nedidelis dvylikapirštės žarnos navikų išsivystymo dažnis, pelėms duodant ypač didelę dozę. Tikėtina, kad šie navikai žmogui nėra svarbūs.

Su žiurkėmis ir triušiais atliktais toksinio poveikio reprodukcijai tyrimais jokie poveikio poravimuisi, vaisingumui, nėštumui ar vaisiui nenustatyta. Tačiau atliekant perinatalinio ir postnatalinio toksiškumo tyrimus, duodant toksines patelei dozes, buvo nustatyta, kad tenofovirusas dizoproksilis sumažino jauniklių gyvybingumo indeksą ir svorį.

Pavojaus aplinkai vertinimas (PAV)

Veiklioji medžiaga tenofovirusas dizoproksilis ir jos pagrindiniai transformacijos produktai išlieka aplinkoje.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Etilceliuliozė (E462)
Hidroksipropilceliuliozė (E463)
Manitolis (E421)
Silicio dioksidas (E551)

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ar.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukas su vaikų neatidaromu polipropileno uždoriu su 60 g granulių ir dozavimo samteliu.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/003

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data: 2002 m. vasario 5 d.
Paskutinio perregistravimo data: 2011 m. gruodžio 14 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS (-AI), ATSAKINGAS (-I) UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo (-ų), atsakingo (-ų) už serijų išleidimą, pavadinimas (-ai) ir adresas (-ai)

Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Vokietija

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyttame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• Rizikos valdymo planas ir PSUR ciklas

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės
tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 123 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.

30 tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/004 30 plėvele dengtų tablečių.
EU/1/01/200/005 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viread 123 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės
tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 163 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.
30 tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/006 30 plėvele dengtų tablečių.
EU/1/01/200/007 90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viread 163 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės
tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 204 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.
30 tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/008 30 plėvele dengtų tablečių.
EU/1/01/200/009 90 (3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių).

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viread 204 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 245 mg plėvele dengtos tabletės
tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra laktozės monohidrato.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

30 plėvele dengtų tablečių.

30 tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) plėvele dengtų tablečių.

90 (3 buteliukai po 30) tablečių.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/001 30 plėvele dengtų tablečių.
EU/1/01/200/002 3 buteliukai po 30 plėvele dengtų tablečių.

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viread 245 mg [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS IR VIDINĖS PAKUOTĖS

BUTELIUKO IR DĖŽUTĖS ŽENKLINIMAS

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Viread 33 mg/g granulės
tenofoviras dizoproksilis

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename samtelyje yra vienas gramas granuliu, kurių sudėtyje yra 33 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra manitolio.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

60 g granuliu.

Naudokite pateiktą dozavimo samtelį.

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

Vartoti per burną.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/01/200/003

13. SERIJOS NUMERIS

Seriija

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Viread granulės [tik ant išorinės pakuotės]

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi. [Tik ant išorinės pakuotės]

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC {numeris}
SN {numeris}
NN {numeris}
[Tik ant išorinės pakuotės]

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Viread
3. Kaip vartoti Viread
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viread
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas

Viread sudėtyje yra veiklioji medžiaga – *tenofoviras dizoproksilis*. Ši veiklioji medžiaga yra *antiretrovirusinis* ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, hepatito B viruso (HBV) ar šias abi infekcijas. Tenofoviras yra *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermento (ŽIV – *atvirkštinės transkriptazės*, o HBV – *DNR polimerazės*), kuris yra būtinas virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Viread visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Viread 123 mg tabletės skirtos ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai gydyti.

Viread 123 mg tabletės skirtos vartoti vaikams. Jos tinka tik:

- **nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikams;**
- **sveriantiems nuo 17 kg iki mažiau kaip 22 kg;**
- **jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.

Viread 123 mg tabletės taip pat skirtos lėtinio hepatito B, HBV (hepatito B viruso) sukeltoms infekcijos gydymui.

Viread 123 mg tabletės skirtos vartoti vaikams. Jos tinka tik:

- **nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikams,**
- **sveriantiems nuo 17 kg iki mažiau kaip 22 kg.**

Kad būtų galima Viread gydyti HBV infekciją, Jūsų vaikas nebūtinai turi būti užsikrėtęs ŽIV.

Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Vartojant Viread Jūsų vaikui vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija. Be to, Jūsų vaikas gali HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstų kitų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Viread?

Viread skirti draudžiama

- **Jeigu Jūsų vaikui yra alergija** tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra Jūsų vaikui, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir neduokite Viread.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- ŽIV atveju Viread 123 mg tabletės tinka tik **vaikams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **Patikrinkite savo vaiko amžių ir svorį**, kad sužinotumėte, ar Viread 123 mg tabletės tinka (žr. *Vaikams ir paaugliams*).

Viread nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos, todėl privalote ir toliau naudotis tinkamomis atsargumo priemonėmis, kad to išvengtumėte.

Pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš duodami Viread.

- **Jeigu Jūsų vaikas serga inkstų ligomis arba Jūsų vaiko tyrimai rodo esant inkstų ligas.** Viread negalima duoti vaikams, sergantiems inkstų ligomis. Gydomo metu Viread gali pakenkti Jūsų vaiko inkstams. Prieš pradėdamas gydymą vaiko gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus Jūsų vaiko inkstų funkcijai patikrinti. Kad galėtumėte įvertinti Jūsų vaiko inkstų veiklą, vaiko gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat gali paskirti atlikti kraujo tyrimus.

Viread paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti Jūsų vaiko inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Viread*). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų vaiko inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Jeigu Jūsų vaikas serga osteoporozė**, yra patyręs kaulų lūžių arba serga kaulų ligomis.

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui skauda kaulus arba jis patyrė kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviru dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviru dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite vaiko gydytojui.

- **Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas serga ar sirgo kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų

pavojus. Jeigu Jūsų vaikas serga hepatitu B, vaiko gydytojas rūpestingai apsvartys geriausią Jūsų vaiko gydymą. Jeigu Jūsų vaikas sirgo kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, vaiko gydytojas Jūsų vaikui gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų vaiko kepenų funkciją.

- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu Jūsų vaikas serga pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir turi kitą infekciją, Viread gydymo pradžioje jam gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad pagerėjusi Jūsų vaiko organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Viread stebėkite, ar neatsirado uždegimo ar infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymius, **nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui.**

Jūsų vaikui pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, jam gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite Jūsų vaikui pasireiškusius bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją dėl būtino gydymo.

Vaikams ir paaugliams

Viread 123 mg tabletės **tinka tik:**

- **ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 17 kg iki mažiau kaip 22 kg ir jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **HBV infekuotiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 17 kg iki mažiau kaip 22 kg.**

Viread 123 mg tabletės **netinka** šioms grupėms:

- **Netinka** vaikams, sveriantiems mažiau kaip 17 kg arba 22 kg ir daugiau. Jeigu Jūsų vaiko svoris neįeina į leistinas ribas, kreipkitės į gydytoją.
- **Netinka** vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 6 metų arba 12 metų ir vyresniems.

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje *Kaip vartoti Viread*.

Kiti vaistai ir Viread

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

- Jei vaikas infekuotas ŽIV ir kartu HBV, pradėjęs vartoti Viread **jis turi nenustoti vartoti nei vieno Jūsų vaiko gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.**
- **Neduokite savo vaikui Viread**, jei jis jau vartoja kitų vaistų, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Neduokite Viread kartu su kitais vaistais, kuriuose yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja kitų vaistų, galinčių pakenkti jo inkstams.**

Tai:

- aminoglikozidai, pentamidinas ar vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
- foskarnetas, gancikloviras ar cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti),
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
- adefoviro dipivoksilis (HBV gydyti),

- takrolimuzas (imunitinės sistemos supresijai sukelti),
 - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).
- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Viread kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, sudėtyje turinčių tenofovirą, dizoproksilį ir didanozino. Jūsų vaiko gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jūsų vaiką gydys tenofoviru ir didanozino deriniais.
 - **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui,** jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Viread vartojimas su maistu ir gėrimais

Viread duokite su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaužiant).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu Jūsų duktė yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš duodama šį vaistą pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku.

- **Jei Jūsų vaikas Viread vartojo** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti kūdikio vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo tokius vaistus kaip Viread (NATI), apsaugos nuo viruso nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- Jei Jūsų duktė serga HBV, ir jos gimusiam kūdikiui buvo skirtas gydymas, užkertantis kelią hepatito B perdavimui, Jūsų duktė galbūt galės žindyti savo kūdikį, tačiau iš pradžių paprašykite jos gydytojo suteikti daugiau informacijos.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu Jūsų duktė žindo arba svarsto galimybę žindyti, **kuo greičiau pasitarkite su savo duktės gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viread gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Viread Jūsų vaikui svaigsta galva, jam **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu ir valdyti mechanizmų.**

Viread sudėtyje yra laktozės

Kreipkitės į vaiko gydytoją prieš vaikui pradėdant vartoti Viread. Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į savo vaiko gydytoją prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą.

Viread sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Viread

Jūsų vaikas visada turi vartoti šį vaistą tiksliai, kaip nurodė vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- **Nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikai, sveriantys nuo 17 kg iki mažiau kaip 22 kg:**
Po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiauojant).

Jūsų vaiko gydytojas stebės vaiko svorį.

Jūsų vaikas visuomet turi vartoti jo gydytojo rekomenduotą vaisto dozę. Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė vaiko gydytojas.

ŽIV atveju vaiko gydytojas skirs Viread kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Viread dozę?

Jeigu Jūsų vaikas atsitiktinai išgėrė per daug Viread tablečių, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasitarkite su vaiko gydytoju ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūsų vaikas vartojo.

Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Viread

Svarbu nepamiršti nė vienos Viread dozės. Jeigu Jūsų vaikas pamiršo pavartoti Viread dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, Jūsų vaikas turi suvartoti ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartoti įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai Jūsų vaikas turėjo ją vartoti, praleistosios dozės tegu nebevartoja. Palaukite ir duokite kitą dozę įprastu metu. Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu Jūsų vaikas išvėmė 1 valandos laikotarpyje po Viread išgėrimo, duokite savo vaikui išgerti kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės Jūsų vaikui gerti nereikia.

Jūsų vaikui nustojus vartoti Viread

Be vaiko gydytojo žinios gydymo Jūsų vaikui Viread vartojimo nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Viread gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė vaiko gydytojas, veiksmingumas.

Jeigu Jūsų vaikas serga hepatitu B arba kartu ŽIV ir hepatitu B (koinfekcija), labai svarbu nenutraukti vaiko gydymo Viread nepasitarus su vaiko gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Viread, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jūsų vaikui gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų vaiko hepatitas.

- Pasitarkite su vaiko gydytoju prieš vaikui nutraukiant Viread vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jūsų vaikui pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar vaikas serga kita liga.
- Nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus vaiko gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į vaiko gydytoją prieš vaikui vėl pradėdant vartoti Viread tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Vaiko gydytojas Jūsų tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją:

- **Laktacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje), tai **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardinti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas

→ Jeigu manote, kad Jūsų vaikui gali būti **laktacidozė, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.**

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**
- vaiko **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukeltas lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo
- **kepenų suriebėjimas**

→ Jeigu manote, kad Jūsų vaikui pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, pasakykite apie tai vaiko gydytojui.

Pats dažniausias šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (pasireiškiantis mažiausiai 10 iš 100 pacientų):

- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, bėrimas, silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 10 iš 100 pacientų):

- dujų kaupimasis žarnyne, kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų sutrikimus

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- kasos sutrikimus

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukiantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viread

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viread sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra** tenofovirus. Kiekvienoje Viread tabletėje yra 123 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos yra** mikrokristalinė celiuliozė (E 460), pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas ir magnio stearatas (E 572), kurie sudaro tabletės pagrindą, ir laktozės monohidratas, hipromeliozė (E 464), titano dioksidas (E 171) ir glicerolio triacetatas (E 1518), kurie sudaro tabletės dangalą. Žr. 2 skyrių „Viread sudėtyje yra laktozės“.

Viread išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, trikampio formos plėvele dengtos 8,5 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje juodais dažais yra pažymėta „GSI“, o kitoje pusėje – „150“. Viread 123 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketylyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir 3 buteliukai, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Viread
3. Kaip vartoti Viread
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viread
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas

Viread sudėtyje yra veiklioji medžiaga – *tenofoviras dizoproksilis*. Ši veiklioji medžiaga yra *antiretrovirusinis* ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, hepatito B viruso (HBV) ar šias abi infekcijas. Tenofoviras yra *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermento (ŽIV – *atvirkštinės transkriptazės*, o HBV – *DNR polimerazės*), kuris yra būtinas virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Viread visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Viread 163 mg tabletės skirtos ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai gydyti.

Viread 163 mg tabletės skirtos vartoti vaikams. Jos tinka tik:

- **nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikams;**
- **sveriantiems nuo 22 kg iki mažiau kaip 28 kg;**
- **jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.

Viread 163 mg tabletės taip pat skirtos lėtinio hepatito B, HBV (hepatito B viruso) sukeltoms infekcijos gydymui.

Viread 163 mg tabletės skirtos vartoti vaikams. Jos tinka tik:

- **nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikams,**
- **sveriantiems nuo 22 kg iki mažiau kaip 28 kg.**

Kad būtų galima Viread gydyti HBV infekciją, Jūsų vaikas nebūtinai turi būti užsikrėtęs ŽIV.

Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Vartojant Viread Jūsų vaikui vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija. Be to, Jūsų vaikas gali HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstų kitų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Viread?

Viread skirti draudžiama

- **Jeigu Jūsų vaikui yra alergija** tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra Jūsų vaikui, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir neduokite Viread.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- ŽIV atveju Viread 163 mg tabletės tinka tik **vaikams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **Patikrinkite savo vaiko amžių ir svorį**, kad sužinotumėte, ar Viread 163 mg tabletės tinka (žr. *Vaikams ir paaugliams*).

Viread nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos. Pasitarkite su vaiko gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad nebūtų užkrėsti kiti žmonės.

Pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš duodami Viread.

- **Jeigu Jūsų vaikas serga inkstų ligomis arba Jūsų vaiko tyrimai rodo esant inkstų ligas.** Viread negalima duoti vaikams, sergantiems inkstų ligomis. Gydomo metu Viread gali pakenkti Jūsų vaiko inkstams. Prieš pradėdamas gydymą vaiko gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus Jūsų vaiko inkstų funkcijai patikrinti. Kad galėtų įvertinti Jūsų vaiko inkstų veiklą, vaiko gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat gali paskirti atlikti kraujo tyrimus.

Viread paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti Jūsų vaiko inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Viread*). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų vaiko inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Jeigu Jūsų vaikas serga osteoporoze**, yra patyręs kaulų lūžių arba serga kaulų ligomis.

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui skauda kaulus arba jis patyrė kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite vaiko gydytojui.

- **Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas serga ar sirgo kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų

pavojus. Jeigu Jūsų vaikas serga hepatitu B, vaiko gydytojas rūpestingai apsvartys geriausią Jūsų vaiko gydymą. Jeigu Jūsų vaikas sirgo kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, vaiko gydytojas Jūsų vaikui gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų vaiko kepenų funkciją.

- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu Jūsų vaikas serga pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir turi kitą infekciją, Viread gydymo pradžioje jam gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad pagerėjusi Jūsų vaiko organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Viread stebėkite, ar neatsirado uždegimo ar infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymius, **nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui.**

Jūsų vaikui pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, jam gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite Jūsų vaikui pasireiškusius bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją dėl būtino gydymo.

Vaikams ir paaugliams

Viread 163 mg tabletės **tinka tik:**

- **ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 22 kg iki mažiau kaip 28 kg ir jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **HBV infekuotiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 22 kg iki mažiau kaip 28 kg.**

Viread 163 mg tabletės **netinka** šioms grupėms:

- **Netinka** vaikams, sveriantiems mažiau kaip 22 kg arba 28 kg ir daugiau. Jeigu Jūsų vaiko svoris neįeina į leistinas ribas, kreipkitės į gydytoją.
- **Netinka** vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 6 metų arba 12 metų ir vyresniems.

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje *Kaip vartoti Viread*.

Kiti vaistai ir Viread

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

- Jei vaikas infekuotas ŽIV ir kartu HBV, pradėjęs vartoti Viread **jis turi nenusototi vartoti nei vieno Jūsų vaiko gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.**
- **Neduokite savo vaikui Viread**, jei jis jau vartoja kitų vaistų, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Neduokite Viread kartu su kitais vaistais, kuriuose yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja kitų vaistų, galinčių pakenkti jo inkstams.**

Tai:

- aminoglikozidai, pentamidinas ar vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
- foskarnetas, gancikloviras ar cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti),
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
- adefoviro dipivoksilis (HBV gydyti),

- takrolimuzas (imunitinės sistemos supresijai sukelti),
 - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).
- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Viread kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, sudėtyje turinčių tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų vaiko gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jūsų vaiką gydys tenofoviro ir didanozino deriniais.
 - **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui,** jeigu vartojate ledipasvirą/sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Viread vartojimas su maistu ir gėrimais

Viread duokite su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaužant).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu Jūsų duktė yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš duodama šį vaistą pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku.

- **Jei Jūsų vaikas Viread vartojo** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti kūdikio vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo tokius vaistus kaip Viread (NATI), apsaugos nuo viruso nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- Jei Jūsų duktė serga HBV, ir jos gimusiam kūdikiui buvo skirtas gydymas, užkertantis kelią hepatito B perdavimui, Jūsų duktė galbūt galės žindyti savo kūdikį, tačiau iš pradžių paprašykite jos gydytojo suteikti daugiau informacijos.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu Jūsų duktė žindo arba svarsto galimybę žindyti, **kuo greičiau pasitarkite su savo duktės gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viread gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Viread Jūsų vaikui svaigsta galva, jam **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu** ir valdyti mechanizmų.

Viread sudėtyje yra laktozės

Kreipkitės į vaiko gydytoją prieš vaikui pradėdant vartoti Viread. Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į savo vaiko gydytoją prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą.

Viread sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Viread

Jūsų vaikas visada turi vartoti šį vaistą tiksliai, kaip nurodė vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- **Nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikai, sveriantys nuo 22 kg iki mažiau kaip 28 kg:**
Po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiauojant).

Jūsų vaiko gydytojas stebės vaiko svorį.

Jūsų vaikas visuomet turi vartoti jo gydytojo rekomenduotą vaisto dozę. Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė vaiko gydytojas.

ŽIV atveju vaiko gydytojas skirs Viread kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Viread dozę?

Jeigu Jūsų vaikas atsitiktinai išgėrė per daug Viread tablečių, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasitarkite su vaiko gydytoju ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūsų vaikas vartojo.

Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Viread

Svarbu nepamiršti nė vienos Viread dozės. Jeigu Jūsų vaikas pamiršo pavartoti Viread dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, Jūsų vaikas turi suvartoti ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartoti įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai Jūsų vaikas turėjo ją vartoti, praleistosios dozės tegu nebevartoja. Palaukite ir duokite kitą dozę įprastu metu. Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu Jūsų vaikas išvėmė 1 valandos laikotarpyje po Viread išgėrimo, duokite savo vaikui išgerti kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės Jūsų vaikui gerti nereikia.

Jūsų vaikui nustojus vartoti Viread

Be vaiko gydytojo žinios gydymo Jūsų vaikui Viread vartojimo nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Viread gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė vaiko gydytojas, veiksmingumas.

Jeigu Jūsų vaikas serga hepatitu B arba kartu ŽIV ir hepatitu B (koinfekcija), labai svarbu nenutraukti vaiko gydymo Viread nepasitarus su vaiko gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Viread, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jūsų vaikui gali reikėti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų vaiko hepatitas.

- Pasitarkite su vaiko gydytoju prieš vaikui nutraukiant Viread vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jūsų vaikui pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar vaikas serga kita liga.
- Nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus vaiko gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į vaiko gydytoją prieš vaikui vėl pradėdant vartoti Viread tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Vaiko gydytojas Jūsų tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją:

- **Laktatacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje), tai **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardinti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas

→ Jeigu manote, kad Jūsų vaikui gali būti **laktatacidozė, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.**

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**
- vaiko **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukeltantis lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo
- **kepenų suriebėjimas**

→ Jeigu manote, kad Jūsų vaikui pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, pasakykite apie tai vaiko gydytojui.

Pats dažniausias šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (pasireiškiantis mažiausiai 10 iš 100 pacientų):

- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, bėrimas, silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 10 iš 100 pacientų):

- dujų kaupimasis žarnyne, kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų sutrikimus

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- kasos sutrikimus

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukiantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viread

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viread sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra** tenofoviras. Kiekvienoje Viread tabletėje yra 163 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos yra** mikrokristalinė celiuliozė (E 460), pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas ir magnio stearatas (E 572), kurie sudaro tabletės pagrindą, ir laktozės monohidratas, hipromeliozė (E 464), titano dioksidas (E 171) ir glicerolio triacetatas (E 1518), kurie sudaro tabletės dangalą. Žr. 2 skyrių „Viread sudėtyje yra laktozės“.

Viread išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, apvalios formos plėvele dengtos 10,7 mm skersmens tabletės, kurių vienoje pusėje juodais dažais yra pažymėta „GSI“, o kitoje pusėje – „200“. Viread 163 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketylyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir 3 buteliukai, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Viread
3. Kaip vartoti Viread
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viread
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas

Viread sudėtyje yra veiklioji medžiaga – *tenofoviras dizoproksilis*. Ši veiklioji medžiaga yra *antiretrovirusinis* ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, hepatito B viruso (HBV) ar šias abi infekcijas. Tenofoviras yra *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermento (ŽIV – *atvirkštinės transkriptazės*, o HBV – *DNR polimerazės*), kuris yra būtinas virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Viread visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Viread 204 mg tabletės skirtos ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai gydyti.

Viread 204 mg tabletės skirtos vartoti vaikams. Jos tinka tik:

- **nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikams,**
- **sveriantiems nuo 28 kg iki mažiau kaip 35 kg;**
- **jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.

Viread 204 mg tabletės taip pat skirtos lėtinio hepatito B, HBV (hepatito B viruso) sukeltoms infekcijos gydymui.

Viread 204 mg tabletės skirtos vartoti vaikams. Jos tinka tik:

- **nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikams,**
- **sveriantiems nuo 28 kg iki mažiau kaip 35 kg.**

Kad būtų galima Viread gydyti HBV infekciją, Jūsų vaikas nebūtinai turi būti užsikrėtęs ŽIV.

Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Vartojant Viread Jūsų vaikui vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija. Be to, Jūsų vaikas gali HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstų kitų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Viread?

Viread skirti draudžiama

- **Jeigu Jūsų vaikui yra alergija** tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra Jūsų vaikui, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir neduokite Viread.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

- ŽIV atveju Viread 204 mg tabletės tinka tik **vaikams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **Patikrinkite savo vaiko amžių ir svorį**, kad sužinotumėte, ar Viread 204 mg tabletės tinka (žr. *Vaikams ir paaugliams*).

Viread nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos. Pasitarkite su vaiko gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad nebūtų užkrėsti kiti žmonės.

Pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš duodami Viread.

- **Jeigu Jūsų vaikas serga inkstų ligomis arba Jūsų vaiko tyrimai rodo esant inkstų ligas.** Viread negalima duoti vaikams, sergantiems inkstų ligomis. Gydomo metu Viread gali pakenkti Jūsų vaiko inkstams. Prieš pradėdamas gydymą vaiko gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus Jūsų vaiko inkstų funkcijai patikrinti. Kad galėtų įvertinti Jūsų vaiko inkstų veiklą, vaiko gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat gali paskirti atlikti kraujo tyrimus.

Viread paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti Jūsų vaiko inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Viread*). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų vaiko inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Jeigu Jūsų vaikas serga osteoporoze**, yra patyręs kaulų lūžių arba serga kaulų ligomis.

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite vaiko gydytojui, jei Jūsų vaikui skauda kaulus arba jis patyrė kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite vaiko gydytojui.

- **Pasakykite vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas serga ar sirgo kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų

pavojus. Jeigu Jūsų vaikas serga hepatitu B, vaiko gydytojas rūpestingai apsvartys geriausią Jūsų vaiko gydymą. Jeigu Jūsų vaikas sirgo kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, vaiko gydytojas Jūsų vaikui gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų vaiko kepenų funkciją.

- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu Jūsų vaikas serga pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir turi kitą infekciją, Viread gydymo pradžioje jam gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad pagerėjusi Jūsų vaiko organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Viread stebėkite, ar neatsirado uždegimo ar infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymių, **nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui.**

Jūsų vaikui pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, jam gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite Jūsų vaikui pasireiškusius bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją dėl būtino gydymo.

Vaikams ir paaugliams

Viread 204 mg tabletės **tinka tik:**

- **ŽIV-1 infekuotiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 28 kg iki mažiau kaip 35 kg ir jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **HBV infekuotiems vaikams nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų, sveriantiems nuo 28 kg iki mažiau kaip 35 kg.**

Viread 204 mg tabletės **netinka** šioms grupėms:

- **Netinka** vaikams, sveriantiems mažiau kaip 28 kg arba 35 kg ir daugiau. Jeigu Jūsų vaiko svoris neįeina į leistinas ribas, kreipkitės į gydytoją.
- **Netinka** vaikams ir paaugliams, jaunesniems nei 6 metų arba 12 metų ir vyresniems.

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje *Kaip vartoti Viread*.

Kiti vaistai ir Viread

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui.

- Jei vaikas infekuotas ŽIV ir kartu HBV, pradėjęs vartoti Viread **jis turi nenusototi vartoti nei vieno Jūsų vaiko gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.**
- **Neduokite savo vaikui Viread**, jei jis jau vartoja kitų vaistų, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Neduokite Viread kartu su kitais vaistais, kuriuose yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti vaiko gydytojui, jeigu Jūsų vaikas vartoja kitų vaistų, galinčių pakenkti jo inkstams.**

Tai:

- aminoglikozidai, pentamidinas ar vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
- foskarnetas, gancikloviras ar cidofovirus (virusinei infekcijai gydyti),
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
- adefoviro dipivoksilis (HBV gydyti),

- takrolimuzas (imunitinės sistemos supresijai sukelti),
 - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).
- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Viread kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, sudėtyje turinčių tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų vaiko gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jūsų vaiką gydys tenofoviro ir didanozino deriniais.
 - **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui,** jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Viread vartojimas su maistu ir gėrimais

Viread duokite su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaužiant).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu Jūsų duktė yra nėščia, žindo kūdikį, mano, kad galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, tai prieš duodama šį vaistą pasitarkite su vaiko gydytoju arba vaistininku.

- **Jei Jūsų vaikas Viread vartojo** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti kūdikio vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo tokius vaistus kaip Viread (NATI), apsaugos nuo viruso nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- Jei Jūsų duktė serga HBV, ir jos gimusiam kūdikiui buvo skirtas gydymas, užkertantis kelią hepatito B perdavimui, Jūsų duktė galbūt galės žindyti savo kūdikį, tačiau iš pradžių paprašykite jos gydytojo suteikti daugiau informacijos.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu Jūsų duktė žindo arba svarsto galimybę žindyti, **kuo greičiau pasitarkite su savo duktės gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viread gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Viread Jūsų vaikui svaigsta galva, jam **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu** ir valdyti mechanizmų.

Viread sudėtyje yra laktozės

Kreipkitės į vaiko gydytoją prieš vaikui pradėdant vartoti Viread. Jeigu Jūsų vaiko gydytojas Jums yra sakęs, kad Jūsų vaikas netoleruoja kokių nors angliavandenių, kreipkitės į savo vaiko gydytoją prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą.

Viread sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tableteje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Viread

Jūsų vaikas visada turi vartoti šį vaistą tiksliai, kaip nurodė vaiko gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- **Nuo 6 iki mažiau kaip 12 metų vaikai, sveriantys nuo 28 kg iki mažiau kaip 35 kg:**
Po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiauojant).

Jūsų vaiko gydytojas stebės vaiko svorį.

Jūsų vaikas visuomet turi vartoti jo gydytojo rekomenduotą vaisto dozę. Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė vaiko gydytojas.

ŽIV atveju vaiko gydytojas skirs Viread kartu su kitais antiretrovirusiniais vaistais.

Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.

Ką daryti Jūsų vaikui pavartojus per didelę Viread dozę?

Jeigu Jūsų vaikas atsitiktinai išgėrė per daug Viread tablečių, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasitarkite su vaiko gydytoju ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūsų vaikas vartojo.

Jūsų vaikui pamiršus pavartoti Viread

Svarbu nepamiršti nė vienos Viread dozės. Jeigu Jūsų vaikas pamiršo pavartoti Viread dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, Jūsų vaikas turi suvartoti ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartoti įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai Jūsų vaikas turėjo ją vartoti, praleistosios dozės tegu nebevartoja. Palaukite ir duokite kitą dozę įprastu metu. Negalima duoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu Jūsų vaikas išvėmė 1 valandos laikotarpyje po Viread išgėrimo, duokite savo vaikui išgerti kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės Jūsų vaikui gerti nereikia.

Jūsų vaikui nustojus vartoti Viread

Be vaiko gydytojo žinios gydymo Jūsų vaikui Viread vartojimo nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Viread gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė vaiko gydytojas, veiksmingumas.

Jeigu Jūsų vaikas serga hepatitu B arba kartu ŽIV ir hepatitu B (koinfekcija), labai svarbu nenutraukti vaiko gydymo Viread nepasitarus su vaiko gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Viread, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jūsų vaikui gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų vaiko hepatitas.

- Pasitarkite su vaiko gydytoju prieš vaikui nutraukiant Viread vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jūsų vaikui pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar vaikas serga kita liga.
- Nedelsiant pasakykite vaiko gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusių nutraukus vaiko gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į vaiko gydytoją prieš vaikui vėl pradėdant vartoti Viread tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į vaiko gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Vaiko gydytojas Jūsų tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją:

- **Laktacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje), tai **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardinti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas

→ Jeigu manote, kad Jūsų vaikui gali būti **laktacidozė, nedelsdami kreipkitės į vaiko gydytoją.**

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**
- vaiko **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukeltantis lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo
- **kepenų suriebėjimas**

→ Jeigu manote, kad Jūsų vaikui pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, pasakykite apie tai vaiko gydytojui.

Pats dažniausias šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (pasireiškiantis mažiausiai 10 iš 100 pacientų):

- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, bėrimas, silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 10 iš 100 pacientų):

- dujų kaupimasis žarnyne, kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų sutrikimus

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- kasos sutrikimus

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukiantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite vaiko gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi **V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema**. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viread

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viread sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra** tenofoviras. Kiekvienoje Viread tabletėje yra 204 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos yra** mikrokristalinė celiuliozė (E 460), pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas ir magnio stearatas (E 572), kurie sudaro tabletės pagrindą, ir laktozės monohidratas, hipromeliozė (E 464), titano dioksidas (E 171) ir glicerolio triacetatas (E 1518), kurie sudaro tabletės dangalą. Žr. 2 skyrių „Viread sudėtyje yra laktozės“.

Viread išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės yra baltos, kapsulės formos plėvele dengtos 15,4 mm x 7,3 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje juodais dažais yra pažymėta „GSI“, o kitoje pusėje – „250“. Viread 204 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir 3 buteliukai, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:

Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Viread 245 mg plėvele dengtos tabletės tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viread
3. Kaip vartoti Viread
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viread
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jei Viread buvo skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį į tai, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (šiuo atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas

Viread sudėtyje yra veiklioji medžiaga – *tenofoviras dizoproksilis*. Ši veiklioji medžiaga yra *antiretrovirusinis* ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, hepatito B viruso (HBV) ar šias abi infekcijas. Tenofoviras yra *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermentų (ŽIV– *atvirkštinės transkriptazės*, o HBV– *DNR polimerazės*), kurie yra būtini virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Viread visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Viread 245 mg tabletės skirtos ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai gydyti. Tabletės tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.

Viread 245 mg tabletės taip pat skirtos lėtinio hepatito B, HBV (hepatito B viruso) sukeltamos infekcijos gydymui. Tabletės tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų paaugliams.**

Norint Viread gydyti HBV infekciją, nebūtinai reikia būti užsikrėtusiems ŽIV.

Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Vartojant Viread Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija. Be to, Jūs galite HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstumėte kitų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Viread?

Viread vartoti draudžiama

- **Jeigu yra alergija** tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir nevirtokite Viread.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viread nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos, todėl privalote ir toliau naudotis tinkamomis atsargumo priemonėmis, kad to išvengtumėte.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Viread.

- **Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo esant inkstų ligas.** Viread negalima duoti paaugliams, sergantiems inkstų ligomis. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai patikrinti. Gydymo metu Viread gali pakenkti inkstams. Kad galėtų įvertinti inkstų veiklą, gydytojas gydymo laikotarpiu taip pat gali paskirti atlikti kraujo tyrimus. Jeigu esate suaugęs, gydytojas gali patarti tabletes vartoti rečiau. Nemažinkite paskirtos dozės, nebent taip liepė daryti gydytojas.

Viread paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Viread*). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Jeigu sergate osteoporoze**, esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų pavojus. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai apsvartys Jums geriausią gydymą. Jeigu Jūs sirgote kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, gydytojas Jums gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų kepenų funkciją.
- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu sergate pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir turite kitą infekciją, Viread gydymo pradžioje Jums gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau

esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad pagerėjusi Jūsų organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Viread stebėkite, ar neatsirado uždegimo ar infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **Jeigu Jūs esate vyresnis nei 65 metų, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.** Viread nebuvo tirtas su vyresniais nei 65 metų pacientais. Jeigu Jūs esate senyvas žmogus ir Jums paskirta Viread, gydytojas Jus atidžiai stebės.

Vaikams ir paaugliams

Viread 245 mg tabletės **tinka**:

- **ŽIV-1 infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg ir jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.
- **HBV infekuotiems paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg.**

Viread 245 mg tabletės **netinka** šioms grupėms:

- **Netinka ŽIV-1 infekuotiems vaikams** iki 12 metų amžiaus.
- **Netinka HBV infekuotiems vaikams** iki 12 metų amžiaus.

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje *Kaip vartoti Viread*.

Kiti vaistai ir Viread

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Jei esate infekuoti ŽIV ir kartu HBV, pradėję vartoti Viread **nenustokite vartoti nei vieno Jūsų gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.**
- **Nevartokite Viread**, jeigu jau vartojate kitų vaistų, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Nevartokite Viread kartu su kitais vaistais, kuriuose yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, galinčių pakenkti inkstams.**

Tai:

- aminoglikozidai, pentamidinas ar vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
- amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
- foskarnetas, gancikloviras ar cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti),
- interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
- adefoviro dipivoksilis (HBV gydyti),
- takrolimuzas (imuninės sistemos supresijai sukelti),
- nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).

- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Viread kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, sudėtyje turinčių tenofoviro dizoproksilio ir didanozino. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jus gydys tenofoviro ir didanozino deriniais.
- **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui,** jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Viread vartojimas su maistu ir gėrimais

Viread vartokite su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Jei Viread vartojote** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- Jei esate HBV infekuota motina ir Jūsų gimusiam kūdikiui buvo skirtas gydymas, užkertantis kelią hepatito B perdavimui, Jūs galbūt galėsite žindyti savo kūdikį, tačiau iš pradžių paprašykite gydytojo suteikti daugiau informacijos.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite **kuo greičiau pasitarti su gydytoju.**

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viread gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Viread Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu** ir valdyti mechanizmų.

Viread sudėtyje yra laktozės

Kreipkitės į gydytoją prieš pradėdami vartoti Viread. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

Viread sudėtyje yra natrio

Šio vaisto tabletėje yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

3. Kaip vartoti Viread

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- **Suaugusiesiems:** po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).
- **Paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg:** po 1 tabletę per parą su maistu (pavyzdžiui, valgant arba užkandžiaujant).

Jeigu Jums ypač sunku nuryti, šaukšto galu galite atsargiai sutraiškyti tabletes. Miltelius sumaišykite su maždaug 100 ml (pusė stiklinės) vandens, apelsinų ar vynuogių sulčių ir nedelsdami išgerkite.

- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduotą vaisto dozę.** Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.
- **Jeigu Jūs esate suaugęs ir sergate inkstų liga,** gydytojas gali paskirti vartoti Viread rečiau.
- Jei esate infekuoti HBV, Jūsų gydytojas Jums gali pasiūlyti atlikti ŽIV testą ir patikrinti, ar nesate užsikrėtę šiomis abejomis infekcijomis.

Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Viread dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Viread tablečių, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausios ligoninės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite buteliuką su tabletėmis, kad galėtumėte lengvai paaiškinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Viread

Svarbu nepamiršti nė vienos Viread dozės. Jeigu pamiršote pavartoti Viread dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, suvartokite ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai turėjote ją vartoti, praleistosios dozės nebevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą tabletę.

Jeigu išvėmėte 1 valandos laikotarpyje po Viread išgėrimo, išgerkite kitą tabletę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos tabletės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Viread

Be Jūsų gydytojo žinios gydymo Viread nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Viread gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.

Jeigu sergate hepatitu B arba ir ŽIV, ir hepatitu B kartu (koinfekcija), labai svarbu nenutraukti gydymo Viread nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Viread, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų hepatitas.

- Pasitarkite su gydytoju prieš nutraukdami Viread vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jums pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar sergate kita liga.
- Nedelsiant pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusių nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į gydytoją prieš vėl pradėdami vartoti Viread tabletes.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- **Laktacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje), tai **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardinti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas

→ Jeigu manote, kad Jums gali būti **laktacidozė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.**

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**
- **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukiantis lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo
- **kepenų suriebėjimas**

→ Jeigu manote, kad Jums pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, pasakykite apie tai gydytojui.

Pats dažniausias šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (pasireiškiantis mažiausiai 10 iš 100 pacientų):

- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, bėrimas, silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 10 iš 100 pacientų):

- galvos skausmas, pilvo skausmas, nuovargis, vidurių pūtimas, dujų kaupimasis žarnyne, kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų sutrikimus

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- kasos sutrikimus

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeltis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viread

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Šiam vaistui specialių laikymo sąlygų nereikia.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viread sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra** tenofoviras. Kiekvienoje Viread tabletėje yra 245 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos yra** mikrokristalinė celiuliozė (E 460), pregelifikuotas krakmolos, kroskarmeliozės natrio druska, laktozės monohidratas ir magnio stearatas (E 572), kurie sudaro tabletės pagrindą, ir laktozės monohidratas, hipromeliozė (E 464), titano dioksidas (E 171), glicerolio triacetatas (E 1518) ir indigokarmino aliuminio dažalas (E 132), kurie sudaro tabletės dangalą. Žr. 2 skyrių „Viread sudėtyje yra laktozės“.

Viread išvaizda ir kiekis pakuotėje

Viread 245 mg plėvele dengtos tabletės yra šviesiai žydros, migdolo formos plėvele dengtos 16,8 mm x 10,3 mm dydžio tabletės, kurių vienoje pusėje juodais dažais yra pažymėta „GILEAD“ ir „4331“, o kitoje pusėje – „300“. Viread 245 mg plėvele dengtos tabletės yra tiekiamos buteliukuose po 30 tablečių. Kiekviename buteliuke yra silikagelio sausiklio, kurį reikia laikyti buteliuke, kad būtų apsaugotos tabletės. Silikagelio sausiklis yra atskirame paketėlyje arba dėžutėje; negalima jo praryti.

Yra tiekiamos tokių dydžių pakuotės: išorinėse dėžutėse yra 1 buteliukas, kuriame yra 30 plėvele dengtų tablečių ir 3 buteliukai, kuriuose yra 30 plėvele dengtų tablečių. Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:
Takeda GmbH
Lehnitzstrasse 70-98
D-16515 Oranienburg
Vokietija

arba

Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Lietuva
Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

България
Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg
Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Viread 33 mg/g granulės tenofoviras dizoproksilis

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Viread
3. Kaip vartoti Viread
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Viread
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jei Viread buvo skirtas Jūsų vaikui, atkreipkite dėmesį į tai, kad visa šiame lapelyje pateikta informacija yra skirta Jūsų vaikui (šiuo atveju vietoj „Jūs“ skaitykite „Jūsų vaikas“).

1. Kas yra Viread ir kam jis vartojamas

Viread sudėtyje yra veiklioji medžiaga – *tenofoviras dizoproksilis*. Ši veiklioji medžiaga yra *antiretrovirusinis* ar antivirusinis vaistas, vartojamas gydyti ŽIV, hepatito B viruso (HBV) ar šias abi infekcijas. Tenofoviras yra *nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorius*, paprastai žinomas kaip NATI ir veikia trikdydamas normalią fermentų (*ŽIV– atvirkštinės transkriptazės*, o HBV– *DNR polimerazės*), kurie yra būtini virusų dauginimuisi, veiklą. ŽIV infekcijai gydyti Viread visuomet turi būti vartojamas kartu su kitais vaistais nuo ŽIV infekcijos.

Viread 33 mg/g granulės skirtos ŽIV (žmogaus imunodeficito viruso) infekcijai gydyti. Jos tinka:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį.

Viread 33 mg/g granulės taip pat skirtos lėtinio hepatito B, HBV (hepatito B viruso) infekcijos gydymui. Jos skirtos:

- **suaugusiesiems;**
- **nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų vaikams ir paaugliams.**

Norint Viread gydyti HBV infekciją, nebūtinai reikia būti užsikrėtusiems ŽIV.

Šis vaistas ŽIV infekcijos neišgydo. Vartojant Viread Jums vis tiek gali išsivystyti infekcijos ar kitos ligos, susijusios su ŽIV infekcija. Be to, Jūs galite HBV užkrėsti kitus žmones, todėl yra svarbu naudotis atsargumo priemonėmis, kad neužkrėstumėte kitų.

2. Kas žinotina prieš vartojant Viread?

Viread vartoti negalima

- **Jeigu yra alergija** tenofovirui, tenofovirui dizoproksiliui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

→ Jeigu taip yra, **nedelsiant pasakykite gydytojui ir nevartokite Viread.**

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Viread nesumažina HBV perdavimo lytiniu būdu ar per kraują rizikos, todėl privalote ir toliau naudotis tinkamomis atsargumo priemonėmis, kad to išvengtumėte.

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Viread.

- **Jeigu sergate inkstų ligomis arba tyrimai rodo esant inkstų ligas.** Viread negalima duoti vaikams, sergantiems inkstų ligomis. Prieš pradėdamas gydymą gydytojas gali paskirti kraujo tyrimus inkstų funkcijai patikrinti. Gydymo metu Viread gali paveikti Jūsų inkstus. Kad galėtų įvertinti inkstų veiklą, gydytojas gydymo laikotarpiu gali paskirti atlikti kraujo tyrimus. Jeigu esate suaugęs, gydytojas gali patarti sumažinti granulių paros dozę. Nemažinkite paskirtos dozės, nebent taip liepė daryti gydytojas.

Viread paprastai nėra skiriamas kartu su kitais vaistais, galinčiais pažeisti inkstus (žr. *Kiti vaistai ir Viread*). Jeigu tai neišvengiama, gydytojas stebės Jūsų inkstų veiklą vieną kartą per savaitę.

- **Jeigu sergate osteoporoze,** esate patyrę kaulų lūžių arba sergate kaulų ligomis.

Poveikis kaulams (kuris pasireiškia nuolatiniu ar stiprėjančiu kaulų skausmu ir kartais sukelia lūžius) taip pat gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasakykite gydytojui, jei Jums skauda kaulus arba patyrėte kaulų lūžių.

Tenofoviras dizoproksilis taip pat gali sukelti kaulų masės mažėjimą. Ryškiausias kaulų masės sumažėjimas nustatytas klinikinių tyrimų metu, kai pacientams buvo taikomas gydymas tenofoviro dizoproksilio ir sustiprinto proteazių inhibitoriaus deriniu.

Vertinant apskritai, tenofoviro dizoproksilio poveikis suaugusiųjų ir vaikų ilgalaikiai kaulų sveikatai ir lūžių rizikai ateityje nėra aiškus.

Taikant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems suaugusiems ŽIV pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti sudėtinio antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų vartojimas, alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas. Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sustingimas, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite gydytojui.

- **Pasakykite gydytojui, jeigu sergate ar sirgote kepenų ligomis, įskaitant hepatitą.** Pacientams, sergantiems kepenų ligomis, tarp jų ir lėtiniu hepatitu B ar C, ir gydomiems antiretrovirusiniais vaistais, yra didesnis sunkių ar net mirtinų kepenų komplikacijų pavojus. Jeigu sergate hepatitu B, gydytojas rūpestingai apsvarstys Jums geriausią gydymą. Jeigu Jūs sirgote kepenų liga ar lėtine hepatito B infekcija, gydytojas Jums gali atlikti kraujo tyrimus, kad stebėtų Jūsų kepenų funkciją.
- **Saugokitės infekcijų.** Jeigu sergate pažengusia ŽIV infekcija (AIDS) ir turite kitą infekciją, Viread gydymo pradžioje Jums gali išsivystyti infekcijos ar uždegimo simptomai ar paūmėti jau

esamų infekcinių ligų simptomai. Šie simptomai gali rodyti, kad pagerėjusi Jūsų organizmo imuninė sistema kovoja su infekcija. Pradėjus gydymą Viread stebėkite, ar neatsirado uždegimo ar infekcinės ligos simptomų. Jeigu Jūs pastebite uždegimo arba infekcijos požymių, **nedelsiant pasakykite gydytojui.**

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

- **Jeigu Jūs esate vyresnis nei 65 metų, pasakykite apie tai gydytojui arba vaistininkui.** Viread nebuvo tirtas su vyresniais nei 65 metų pacientais. Jeigu Jūs esate senyvas žmogus ir Jums paskirta Viread, gydytojas Jus atidžiai stebės.

Vaikams ir paaugliams

Viread 33 mg/g granulės **tinka tik:**

- **nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, jau gydytiems** kitais vaistais nuo ŽIV, kurie dėl pasireiškusio atsparumo nebėra visiškai veiksmingi arba kurie sukėlė šalutinį poveikį;
- **HBV infekuotiems vaikams ir paaugliams nuo 2 iki mažiau kaip 18 metų.**

Viread 33 mg/g granulės **netinka** šioms grupėms:

- **Netinka ŽIV-1 infekuotiems** vaikams, jaunesniems nei 2 metų;
- **Netinka** vaikams, jaunesniems nei 2 metų, **infekuotiems HBV (hepatito B virusu).**

Informacija apie dozavimą pateikiama 3 skyriuje *Kaip vartoti Viread.*

Kiti vaistai ir Viread

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

- Jei esate infekuoti ŽIV ir kartu HBV, pradėję vartoti Viread **nenustokite vartoti nei vieno Jūsų gydytojo išrašyto ŽIV gydymui skirto vaisto.**
- **Nevartokite Viread,** jeigu jau vartojate kitų vaistų, kuriuose yra tenofoviro dizoproksilio arba tenofoviro alafenamido. Nevartokite Viread kartu su kitais vaistais, kuriuose yra adefoviro dipivoksilio (vaisto, vartojamo lėtinio hepatito B gydymui).
- **Labai svarbu pasakyti gydytojui, jeigu vartojate kitų vaistų, galinčių pakenkti inkstams.**

Tai:

- aminoglikozidai, pentamidinas ar vankomicinas (bakterinei infekcijai gydyti),
 - amfotericinas B (grybelinei infekcijai gydyti),
 - foskarnetas, gancikloviras ar cidofoviras (virusinei infekcijai gydyti),
 - interleukinas-2 (vėžiui gydyti),
 - adefoviro dipivoksilis (HBV gydyti),
 - takrolimuzas (imuninės sistemos supresijai sukelti),
 - nesteroidiniai vaistai nuo uždegimo (NVNU, kaulų ar raumenų skausmui malšinti).
- **Kiti vaistai, kurių sudėtyje yra didanozino (ŽIV infekcijai gydyti).** Vartojant Viread kartu su kitais antivirusiniais vaistais, turinčiais didanozino, gali padidėti didanozino koncentracija

kraujyje ir sumažėti CD4 ląstelių skaičius. Retai buvo pastebėti kasos uždegimo ir laktacidozės (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje) atvejai, kurie kartais sukėlė mirtį, kartu vartojant vaistų, sudėtyje turinčių tenofovirą dizoproksilį ir didanoziną. Jūsų gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar jis Jus gydys tenofovirą ir didanoziną deriniais.

- **Taip pat svarbu pasakyti gydytojui**, jeigu vartojate ledipasvirą / sofosbuvirą, sofosbuvirą / velpatasvirą arba sofosbuvirą / velpatasvirą / voksilaprevirą hepatito C infekcijai gydyti.

Viread vartojimas su maistu ir gėrimais

Viread granules reikia sumaišyti su minkštu maistu, kurio nereikia kramtyti (pvz., jogurtu, obuolių tyrė ar kūdikių maistu). Kramtant granulių mišinį, jo skonis labai kartus.

Nėštumas ir žindymo laikotarpis

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku.

- **Jei Viread vartojote** nėštumo metu, gydytojas gali prašyti reguliariai atlikti kraujo ir kitokius diagnostinius tyrimus, kad galėtų stebėti Jūsų vaiko vystymąsi. Vaikams, kurių motinos nėštumo metu vartojo NATI, apsaugos nuo ŽIV nauda yra didesnė už galimą šalutinio poveikio pavojų.
- Jei esate HBV infekuota motina ir Jūsų gimusiam kūdikiui buvo skirtas gydymas, užkertantis kelią hepatito B perdavimui, Jūs galbūt galėsite žindyti savo kūdikį, tačiau iš pradžių paprašykite gydytojo suteikti daugiau informacijos.
- Žindyti nerekomenduojama ŽIV infekuotoms moterims, nes per motinos pieną kūdikis gali užsikrėsti ŽIV. Jeigu žindote arba svarstote galimybę žindyti, turite **kuo greičiau pasitarti su gydytoju**.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Viread gali sukelti galvos svaigimą. Jeigu vartojant Viread Jums svaigsta galva, **negalima vairuoti, važiuoti dviračiu** ir valdyti mechanizmų.

Viread granulių sudėtyje yra manitolio

Manitolis gali truputį laisvinti vidurius.

3. Kaip vartoti Viread

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas arba vaistininkas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Rekomenduojama dozė yra:

- **Suaugusiems ir paaugliams nuo 12 iki mažiau kaip 18 metų, sveriantiems mažiausiai 35 kg:** 245 mg, atitinkanti 7,5 samtelio granulių, kartą per parą.
- **Vaikams nuo 2 metų iki mažiau kaip 12 metų:** vaikams paros dozė priklauso nuo jų svorio. Vaiko gydytojas nustatytas tinkamą Viread granulių dozę pagal Jūsų vaiko svorį.

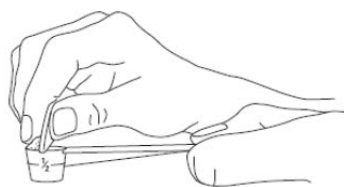
Viread granules reikia matuoti pateiktu dozavimo samteliu (žr. A pav.):

Viename nubrauktame dozavimo samtelyje yra 1 g granulių, kuriose yra 33 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).



A pav.

- Užpildykite dozavimo samtelį iki viršaus.
- Lygiu peilio kraštu sulyginkite granules su samtelio viršumi (žr. B pav.).



B pav.

- Naudojant $\frac{1}{2}$ samtelio:
 - Užpildykite dozavimo samtelį iki šone esančios „ $\frac{1}{2}$ linijos“ (žr. C pav.).



C pav.

- Įberkite į talpyklę reikiamą granulių nubrauktų samtelių skaičių.
- Viread granules reikia sumaišyti su minkštu maistu, kurio nereikia kramtyti, pvz., jogurtu, obuolių tyrė ar kūdikių maistu. Vienam nubrauktam samteliui granulių reikia naudoti vieną šaukštą (15 ml) minkšto maisto. Nemaišykite granulių su skysčiais.
- Su maistu sumaišytas granules reikia vartoti nedelsiant.
- Kiekvieną kartą suvartokite visą paruoštą mišinį.
- **Visuomet vartokite gydytojo rekomenduotą vaisto dozę.** Taip užtikrinsite maksimalų vaisto veiksmingumą ir bus mažesnė atsparumo vaistui išsivystymo galimybė. Nekeiskite dozės, nebent taip paskyrė gydytojas.
- **Jeigu Jūs esate suaugęs ir sergate inkstų liga,** gydytojas gali paskirti sumažinti granulių paros dozę.
- Jei esate infekuoti HBV, Jūsų gydytojas Jums gali pasiūlyti atlikti ŽIV testą ir patikrinti, ar nesate užsikrėtę šiomis abejomis infekcijomis.

Perskaitykite kitų antiretrovirusinių vaistų pakuotės lapelius, kuriuose nurodyta, kaip juos vartoti.

Ką daryti pavartojus per didelę Viread dozę?

Jeigu atsitiktinai išgėrėte per daug Viread, padidėja galimų šio vaisto šalutinių poveikių pasireiškimo rizika (žr. 4 skyrių *Galimas šalutinis poveikis*). Pasitarkite su gydytoju ar kreipkitės į artimiausios liginės priėmimo skyrių. Su savimi turėkite granulių buteliuką, kad galėtumėte lengvai paaikinti, kokius vaistus Jūs vartojote.

Pamiršus pavartoti Viread

Svarbu nepamiršti nė vienos Viread dozės. Jeigu pamiršote pavartoti Viread dozę, paskaičiuokite, kiek laiko praėjo nuo įprasto vartojimo laiko.

- **Jeigu praėjo mažiau kaip 12 valandų** nuo įprasto vartojimo laiko, suvartokite ją kiek galima greičiau, o sekančią vaisto dozę vartokite įprastu metu.
- **Jeigu praėjo daugiau kaip 12 valandų** nuo tada, kai turėjote ją vartoti, praleistosios dozės nebevartokite. Palaukite ir suvartokite kitą dozę įprastu metu. Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Jeigu išvėmėte 1 valandos laikotarpyje po Viread išgėrimo, išgerkite kitą dozę. Jeigu praėjo daugiau nei 1 valanda, kitos dozės gerti nereikia.

Nustojus vartoti Viread

Be Jūsų gydytojo žinios gydymo Viread nutraukti negalima. Nutraukus gydymą Viread gali sumažėti gydymo, kurį paskyrė gydytojas, veiksmingumas.

Jeigu sergate hepatitu B arba ir ŽIV, ir hepatitu B kartu (koinfekcija), labai svarbu nenutraukti gydymo Viread nepasitarus su gydytoju. Kai kuriems pacientams, nutraukus gydymą Viread, kraujo tyrimai arba simptomai rodė hepatito pablogėjimą. Jums gali reikti atlikti kraujo tyrimus kelis mėnesius po gydymo nutraukimo. Pacientams, sergantiems toli pažengusia kepenų liga ar ciroze, gydymo nutraukti nerekomenduojama, nes dėl to gali pablogėti Jūsų hepatitas.

- Pasitarkite su gydytoju prieš nutraukdami Viread vartojimą dėl bet kokios priežasties, ypač jeigu Jums pasireiškė koks nors šalutinis poveikis ar sergate kita liga.
- Nedelsiant pasakykite gydytojui apie naujus ar neįprastus simptomus, pasireiškusius nutraukus gydymą, ypač simptomus, kuriuos Jūs siejate su hepatitu B.
- Kreipkitės į gydytoją prieš vėl pradėdami vartoti Viread geriamąsias.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Galimas sunkus šalutinis poveikis: nedelsdami kreipkitės į gydytoją:

- **Laktatacidozė** (padidėjęs pieno rūgšties kiekis kraujyje), tai **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų), bet sunkus šalutinis poveikis, kuris gali būti net mirtinas. Toliau išvardinti šalutinio poveikio požymiai galėtų būti laktatacidozės simptomai:
 - gilus, dažnas kvėpavimas
 - mieguistumas
 - pykinimas, vėmimas ir pilvo skausmas

→ Jeigu manote, kad Jums gali būti laktatacidozė, nedelsdami kreipkitės į gydytoją.

Kitas galimas sunkus šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- **pilvo skausmas**, sukeltas kasos uždegimo
- inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimas

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- inkstų uždegimas, **padidėjęs šlapimo kiekis ir troškulys**
- **šlapimo pokyčiai** ir **nugaros skausmas**, sukeltas inkstų ligos, įskaitant inkstų funkcijos nepakankamumą
- kaulų suminkštėjimas (lydimas **kaulų skausmų** ir kartais sukeliantis lūžius), kuris gali pasireikšti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimo
- **kepenų suriebėjimas**

→ Jeigu manote, kad Jums pasireiškė kuris nors iš šių sunkių šalutinių poveikių, pasakykite apie tai gydytojui.

Pats dažniausias šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **labai dažnas** (pasireiškiantis mažiausiai 10 iš 100 pacientų):

- viduriavimas, pykinimas, vėmimas, galvos svaigimas, bėrimas, silpnumo jausmas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- sumažėjusį fosfatų kiekį kraujyje

Kitas galimas šalutinis poveikis

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **dažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 10 iš 100 pacientų):

- galvos skausmas, pilvo skausmas, nuovargis, vidurių pūtimas, dujų kaupimasis žarnyne, kaulų masės sumažėjimas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kepenų sutrikimus

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **nedažnas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 100 pacientų):

- raumenų irimas, raumenų skausmas arba silpnumas

Tyrimai taip pat gali rodyti:

- kalio kiekio kraujyje sumažėjimą
- padidėjusį kreatinino kiekį kraujyje
- kasos sutrikimus

Raumenų irimas, kaulų suminkštėjimas (lydimas kaulų skausmų ir kartais sukeltantis lūžius), raumenų skausmas, raumenų silpnumas, kalio ir fosfatų kiekio kraujyje sumažėjimas gali atsirasti dėl inkstų kanalėlių ląstelių pažeidimų.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis yra **retas** (pasireiškiantis ne daugiau kaip 1 iš 1 000 pacientų):

- pilvo skausmas, sukeltas kepenų uždegimo
- veido, lūpų, liežuvio arba ryklės tinimas

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, **pasakykite gydytojui arba vaistininkui**. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Viread

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko ir dėžutės po {Tinka iki} nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne aukštesnėje kaip 25 °C temperatūroje ar.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Viread sudėtis

- **Veiklioji medžiaga yra** tenofoviras. Viename grame Viread granulių yra 33 mg tenofoviro dizoproksilio (fumarato pavidalu).
- **Pagalbinės medžiagos yra** etilceliuliozė (E462), hidroksipropilceliuliozė (E463), manitolis (E421) ir silicio dioksidas (E551). Žr. 2 skyrių „Viread granulių sudėtyje yra manitolio“.

Viread išvaizda ir kiekis pakuotėje

Šį vaistą sudaro baltos dengtos granulės. Granulės tiekiamos buteliuke, kuriame yra 60 g granulių; pakuotėje yra dozavimo samtelis.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas:
Gilead Sciences Ireland UC
Carrigtohill
County Cork, T45 DP77
Airija

Gamintojas:
Gilead Sciences Ireland UC
IDA Business & Technology Park
Carrigtohill
County Cork
Airija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

България

Gilead Sciences Ireland UC
Тел.: + 353 (0) 1 686 1888

Česká republika

Gilead Sciences s.r.o.
Tel: + 420 910 871 986

Danmark

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Deutschland

Gilead Sciences GmbH
Tel: + 49 (0) 89 899890-0

Eesti

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ελλάδα

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

España

Gilead Sciences, S.L.
Tel: + 34 91 378 98 30

France

Gilead Sciences
Tél: + 33 (0) 1 46 09 41 00

Hrvatska

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Ireland

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 214 825 999

Ísland

Gilead Sciences Sweden AB
Sími: + 46 (0) 8 5057 1849

Lietuva

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Luxembourg/Luxemburg

Gilead Sciences Belgium SRL-BV
Tél/Tel: + 32 (0) 24 01 35 50

Magyarország

Gilead Sciences Ireland UC
Tel.: + 353 (0) 1 686 1888

Malta

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Nederland

Gilead Sciences Netherlands B.V.
Tel: + 31 (0) 20 718 36 98

Norge

Gilead Sciences Sweden AB
Tlf: + 46 (0) 8 5057 1849

Österreich

Gilead Sciences GesmbH
Tel: + 43 1 260 830

Polska

Gilead Sciences Poland Sp. z o.o.
Tel.: + 48 22 262 8702

Portugal

Gilead Sciences, Lda.
Tel: + 351 21 7928790

România

Gilead Sciences (GSR) S.R.L.
Tel: + 40 31 631 18 00

Slovenija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Slovenská republika

Gilead Sciences Slovakia s.r.o.
Tel: + 421 232 121 210

Italia

Gilead Sciences S.r.l.
Tel: + 39 02 439201

Κύπρος

Gilead Sciences Ελλάς Μ.ΕΠΕ.
Τηλ: + 30 210 8930 100

Latvija

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 353 (0) 1 686 1888

Suomi/Finland

Gilead Sciences Sweden AB
Puh/Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

Sverige

Gilead Sciences Sweden AB
Tel: + 46 (0) 8 5057 1849

United Kingdom (Northern Ireland)

Gilead Sciences Ireland UC
Tel: + 44 (0) 8000 113 700

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM-mm}.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

IV PRIEDAS

MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO PAGRINDAS

Mokslinės išvados

Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komitetas (*PRAC*), atsižvelgdamas į *PRAC* parengtą tenofoviro dizoproksilio periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Atsižvelgdamas į turimus klinikinių tyrimų, literatūros šaltinių, spontanių pranešimų duomenis apie kaulų mineralinio tankio sumažėjimą ir atsižvelgdamas į tikėtiną veikimo mechanizmą, *PRAC* laikosi nuomonės, kad priežastinis ryšys tarp tenofoviro dizoproksilio vartojimo ir kaulų mineralinio tankio sumažėjimo yra bent pagrįstai galimas. *PRAC* taip pat mano, kad dabartinis įspėjimas ir (arba) atsargumo priemonė dėl poveikio kaulams turėtų būti dar labiau sugriežtinti. *PRAC* padarė išvadą, kad turi būti atitinkamai pakeisti vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, informaciniai dokumentai.

Peržiūrėjęs *PRAC* rekomendaciją, Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*) pritaria *PRAC* bendrosioms išvadoms ir argumentams, kuriais pagrįsta ši rekomendacija.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl tenofoviro dizoproksilio, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra tenofoviro dizoproksilio, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.