

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil.

Hjelpestoff med kjent effekt:

Hver tablett inneholder 220 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Hvite, mandelformede, bikonvekse filmdrasjerte tabletter med målene 16 mm x 10 mm, merket med «H» på den ene siden og «T11» på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

HIV-1-infeksjon

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler for behandling av HIV-1-infiserte voksne.

Hos voksne er de påviste fordelene ved tenofovirdisoproksil ved HIV-1-infeksjon basert på resultater av en studie av behandlingsnaive pasienter, inkludert pasienter med høy virusmengde (> 100 000 kopier/ml) og studier der tenofovirdisoproksil ble føyd til en stabil basisterapi (hovedsakelig trippelterapi) hos tidligere antiretroviralt behandlede pasienter som har vært utsatt for en tidlig virologisk svikt (< 10 000 kopier/ml, hvor de fleste pasienter har < 5000 kopier/ml).

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter er også indisert for behandling av HIV-1-infisert ungdom, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjemidler, i alderen 12 til < 18 år.

Valg av Tenofovir disoproxil Sandoz til behandling av antiretroviralt behandlede pasienter med HIV-1-infeksjon må baseres på individuell viral resistenstesting og/eller behandlingshistorikk til pasientene.

Hepatitt B-infeksjon

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos voksne med:

- kompensert leversykdom med påvist aktiv virusreplisering, vedvarende forhøyete serumalaninaminotransferase-nivåer (ALAT) og histologisk påvisning av aktiv inflammasjon og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
- påvist lamivudinresistent hepatitt B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekompensert leversykdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter er indisert for behandling av kronisk hepatitt B hos ungdom i alderen 12 til < 18 år med:

- kompensert leversykdom og påvist immunaktiv sykdom, f.eks. aktiv virusreplisering og vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum eller histologisk påvisning av middels til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med tanke på beslutningen om å initiere behandling hos pediatriske pasienter, se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Terapi bør iverksettes av lege med erfaring fra behandling av HIV-infeksjon og/eller behandling av kronisk hepatitt B.

Dosering

HIV-1 og kronisk hepatitt B

Voksne og ungdom i alderen 12 til < 18 år som veier ≥ 35 kg:

Anbefalt dose med Tenofovir disoproxil Sandoz for behandling av HIV eller for behandling av kronisk hepatitt B er 245 mg (en tablett) én gang daglig peroralt, sammen med mat.

Beslutningen om å behandle pediatriske pasienter (ungdom) bør være basert på nøye vurdering av behovene hos hver enkelt pasient og med referanse til aktuelle retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologiske opplysninger. Fordelene med langtids virologisk suppressjon med kontinuerlig behandling må veies opp mot risikoen ved langtidsbehandling, inkludert fremkomst av resistent hepatitt B-virus og usikkerheten med tanke på langtidseffekten av toksisitet i skjelett og nyrer (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT bør være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med kompensert leversykdom på grunn av HBeAg-positiv kronisk hepatitt B, og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Varighet av behandling hos voksne og ungdommer med kronisk hepatitt B

Optimal varighet av behandlingen er ikke kjent. Seponering av behandlingen kan vurderes i følgende tilfeller:

- Hos HBeAg-positive pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonversjon (HBeAg- og HBV DNA-tap med anti-HBe- konstatering på to påfølgende serumprøver med minst 3–6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV DNA-nivåene bør følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan oppdages.
- Hos HBeAg-negative pasienter uten cirrhose bør behandlingen minst administreres frem til HBs-serokonversjon eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppressjon er oppnådd (dvs. i minst 3 år), forutsatt at serum-ALAT og HBV DNA-nivåene følges opp regelmessig etter seponering av behandlingen, slik at forsinket virologisk tilbakefall kan påvises. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å kontrollere at en fortsettelse av den valgte behandlingen fortsatt er egnet for pasienten.

Hos voksne pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose anbefales ikke avslutning av behandling.

Pediatrisk populasjon

Tenofovirdisoproksil kan også være tilgjengelig i andre formuleringer for behandling av HIV-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år og med reduserte tablettstyrker for behandling av HIV-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år (se pkt. 5.1). Se vedlagt preparatomtale for egnede formuleringer.

Sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos HIV-1-infiserte barn eller barn med kronisk hepatitt B under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Glemt dose

Dersom en pasient glemmer en dose med Tenofovir disoproxil Sandoz og det er mindre enn 12 timer etter tidspunktet den normalt tas, skal pasienten ta Tenofovir disoproxil Sandoz med mat så snart som mulig og fortsette med den normale doseringsplanen. Dersom en pasient glemmer en dose med Tenofovir disoproxil Sandoz og det har gått mer enn 12 timer og det snart er tid for neste dose, skal pasienten ikke ta den glemte dosen og bare fortsette med den vanlige doseringsplanen.

Dersom pasienten kaster opp innen 1 time etter at Tenofovir disoproxil Sandoz er tatt skal en ny tablett tas. Dersom pasienten kaster opp mer enn 1 time etter at Tenofovir disoproxil Sandoz er tatt er det ikke nødvendig å ta en ny dose.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen data er tilgjengelig for å kunne gi en doseanbefaling for pasienter eldre enn 65 år (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Tenofovir elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for tenofovir øker hos pasienter med nyredysfunksjon.

Voksne

Det finnes begrensede data om sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min), og sikkerhetsdata over lang tid for lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min) er ikke evaluert. Derfor skal tenofovirdisoproksil bare brukes hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Administrering av andre formuleringer for å gi en redusert daglig dose av tenofovirdisoproksil anbefales for voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert hemodialysepasienter. Se vedlagt preparatomtale for egnede formuleringer.

Lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min)

Begrensede data fra kliniske studier støtter dosering én gang daglig med 245 mg tenofovirdisoproksil hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon.

Moderat nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 30-49 ml/min)

For pasienter som ikke er i stand til å ta andre formuleringen av tenofovirdisoproksil, kan doseringsintervallet forlenges ved bruk av filmdrasjerte tabletter på 245 mg. Administrering av 245 mg tenofovirdisoproksil hver 48. time kan brukes basert på modellering av farmakokinetiske enkeltdosedata hos HIV-negative og ikke-HBV-infiserte forsøkspersoner med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon, inkludert nyresykdom i siste stadium (som krever hemodialyse), men dette er ikke bekreftet i kliniske studier. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og hemodialysepasienter

For pasienter som ikke er i stand til å ta andre formuleringen av tenofovirdisoproksil og uten tilgjengelig alternativ behandling, kan doseringsintervallet forlenges ved bruk av filmdrasjerte tabletter på 245 mg på følgende måte:

Alvorlig nedsatt nyrefunksjon: 245 mg tenofovirdisoproksil kan administreres hver 72.-96. time (dosering to ganger i uken).

Hemodialysepasienter: 245 mg tenofovirdisoproksil kan administreres hver 7. dag etter at en hemodialyseøkt er fullført*.

Disse justeringene av doseringsintervall er ikke bekreftet i kliniske studier. Simuleringer indikerer at forlenget doseringsintervall ved bruk av Tenofovir disoproxil Sandoz filmdrasjerte tabletter på 245 mg ikke er optimalt og kan føre til økt toksisitet og mulig inadekvat respons. Derfor må den kliniske responsen på behandlingen og nyrefunksjonen overvåkes nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

* Vanligvis tilsier dosering én gang per uke tre hemodialyseøkter per uke, hver med omtrent 4 timers varighet, eller etter 12 timers kumulativ hemodialyse.

Ingen doseringsanbefalinger kan gis for ikke-hemodialysepasienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

Pediatrisk populasjon

Bruk av tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

Det kreves ingen justering av dosen for pasienter med nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Dersom Tenofovir disoproxil Sandoz-behandlingen seponeres hos pasienter med kronisk hepatitt B med eller uten samtidig infeksjon med HIV, må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Tenofovir disoproxil Sandoz-tabletter skal tas peroralt én gang per dag, samtidig med mat.

En formulering av tenofovirdisoproksil som granulat kan være tilgjengelig for pasienter som har problemer med å svelge filmdrasjerte tabletter. Se vedlagt preparatomtale for egnede formuleringer.

I spesielle tilfeller kan imidlertid Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter administreres umiddelbart etter at tablettene er oppløst i minst 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Alle HBV-infiserte pasienter bør få tilbud om testing for HIV-antistoffer før en behandling med tenofovirdisoproksil startes (se nedenfor Samtidig infeksjon med HIV-1 og hepatitt B).

Hepatitt B

Pasientene må opplyses om at det ikke er påvist at tenofovirdisoproksil forhindrer risikoen for overføring av HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte. Tilstrekkelige forsiktighetsregler må fortsatt benyttes.

Samtidig administrering av andre legemidler

- Tenofovir disoproxil Sandoz må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralfenamid.
- Tenofovir disoproxil Sandoz må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrasjon av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.5).

Trippelterapi med nukleosider/nukleotider

Det er rapportert høy forekomst av virologisk svikt og utvikling av resistens på et tidlig stadium hos HIV-pasienter, når tenofovirdisoproksil er blitt gitt i kombinasjon med lamivudin og abakavir eller med lamivudin og didanosin som et én-gang-daglig-regime.

Nyre- og benefekter i den voksne populasjonen

Nyreeffekter

Tenofovir elimineres hovedsakelig via nyrene. Nyresvikt, nedsatt nyrefunksjon, forhøyet kreatinin, hypofosfsemi og proksimal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) har vært rapportert etter bruk av tenofovirdisoprosil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

Nyreovervåking

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før behandling med tenofovirdisoprosil igangsettes, og at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) også kontrolleres etter to til fire ukers behandling, etter tre måneders behandling og deretter hver tredje til sjette måned hos pasienter uten risikofaktorer som gjelder nyrefunksjon. Hos pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon er det nødvendig å kontrollere nyrefunksjonen oftere.

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance synker til < 50 ml/min hos en voksen pasient som får tenofovirdisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Avbryting av behandling med tenofovirdisoprosil bør også vurderes hos voksne pasienter med nedsatt kreatininclearance til < 50 ml/min eller nedsatt serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Avbryting av behandling med tenofovirdisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

Bruk av tenofovirdisoprosil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av tenofovirdisoprosil og nyretoksiske legemidler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

Tilfeller av akutt nyresvikt etter start av en høy dose eller flere ikke-steroide antiinflammatoriske legemidler (NSAIDs) har blitt rapportert hos pasienter behandlet med tenofovirdisoprosil og med risikofaktorer for nyredysfunksjon. Dersom tenofovirdisoprosil administreres samtidig med et NSAID, bør nyrefunksjonen overvåkes tilstrekkelig.

Det er rapportert høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som får tenofovirdisoprosil i kombinasjon med en kobicistat- eller ritonavir «boosted» proteasehemmer. Nøye kontroll av nyrefunksjonen er nødvendig hos disse pasientene (se pkt. 4.5). Hos pasienter med risikofaktorer som gjelder nyrene, skal samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og en «boosted» proteasehemmer vurderes nøye.

Tenofovirdisoprosil er ikke blitt klinisk evaluert hos pasienter som tar legemidler som utskilles av den samme signalveien i nyrene, herunder transportproteiner, *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3, eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et kjent nefrotoksisk legemiddel). Disse renale transportproteinene kan være ansvarlig for tubulær utskillelse og delvis for eliminering av tenofovir og cidofovir i nyrene. Som en konsekvens kan farmakokinetikken til disse legemidlene, som utskilles av den samme signalveien i nyrene, herunder transportproteinene hOAT 1 og 3 eller MRP 4, bli modifisert om de gis samtidig. Med mindre det er helt nødvendig, er samtidig bruk av disse legemidlene, som utskilles av den samme signaleveien i nyrene, ikke anbefalt, men hvis slik bruk ikke kan unngås, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Nyresikkerhet med tenofovirdisoprosil er bare studert i svært begrenset grad hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min).

Voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hemodialysepasienter:

Det finnes begrensede data om tenofovirdisoprosils sikkerhet og effekt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Derfor skal tenofovirdisoprosil bare brukes dersom de mulige fordelene ved behandlingen anses for å veie opp for de mulige risikoene. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon

(kreatininclearance < 30 ml/min) og hos pasienter som trenger hemodialyse, anbefales ikke bruk av tenofovirdisoprosil. Dersom det ikke finnes alternativ behandling, må doseringsintervallet justeres, og nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.2 og 5.2).

Beneffekter

Benmisdannelser som osteomalasi, som kan manifestere seg som vedvarende eller forverrede bensmerter og i sjeldne tilfeller bidra til benbrudd, kan være forbundet med tenofovirdisoprosil-indusert proksimal renal tubulopati (se pkt. 4.8).

Tenofovirdisoprosil kan også forårsake redusert benmineraltetthet (BMD). I en 144-ukers kontrollert klinisk studie av HIV-infiserte pasienter, som sammenlignet tenofovirdisoprosil med stavudin i kombinasjon med lamivudin og efavirenz hos antiretroviral-naive, voksne pasienter, ble det observert små reduksjoner i benmineraltettheten (*bone mineral density*, BMD) i hofte og ryggrad hos begge behandlingsgruppene. Reduksjoner i ryggraden og endringer i benbiomarkører fra utgangspunktet var i uke 144 signifikant større i gruppen som ble behandlet med tenofovirdisoprosil. Reduksjoner i BMD i hofte var signifikant større i denne gruppen inntil uke 96. Det fantes imidlertid ingen økt risiko for frakturer eller tegn på klinisk relevante benmisdannelser over et tidsrom på 144 uker i denne studien.

I andre studier (prospektive studier og tverrsnittstudier) ble de mest uttalte reduksjonene i BMD sett hos pasienter som ble behandlet med tenofovirdisoprosil som del av et regime som inneholdt en «boostret» proteasehemmer. I lys av benmisdannelsene forbundet med tenofovirdisoprosil og begrensningene i langsiktige data vedrørende hvilken påvirkning tenofovirdisoprosil har på benhelsen og risiko for frakturer, bør alternative behandlingsregimer vurderes for pasienter med osteoporose som har høy risiko for frakturer.

Hvis benmisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en egnet undersøkelse gjennomføres.

Nyre- og benefekter i den pediatrike populasjonen

Det er usikkerhet forbundet med langtidseffekten på ben og renal toksisitet. I tillegg kan ikke reversibiliteten av renal toksisitet fullstendig bestemmes. Derfor anbefales en tverrfaglig tilnærming slik at balansen mellom fordeler og risikoer av behandlingen kan vurderes i hvert enkelt tilfelle og egnet overvåking under behandlingen (inkludert beslutning om seponering) og behovet for supplering kan avgjøres.

Nyreeffekter

Nyrerelaterte bivirkninger som samsvarer med proksimal renal tubulopati er rapportert hos HIV-1-infiserte pediatrike pasienter i alderen 2 til < 12 år i den kliniske studien GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

Nyreovervåking

Nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) skal evalueres før behandling, og overvåkes under behandling som hos voksne (se ovenfor).

Nyrebehandling

Hvis serumfosfatnivået er bekreftet å være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos en pediatrik pasient som får tenofovirdisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen en uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis nyremisdannelser mistenkes eller oppdages, bør en undersøkelse hos nefrolog gjennomføres for vurdering av avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoprosil.

Avbryting av behandling med tenofovirdisoprosil bør også vurderes i tilfeller med progressiv nedsettelse av nyrefunksjonen dersom ingen annen årsak kan identifiseres.

Samtidig administrasjon og risiko for renal toksisitet

De samme anbefalingene gjelder som for voksne (se ovenfor).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av tenofovirdisoprosil er ikke anbefalt hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoprosil skal ikke innledes hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon og skal seponeres hos pediatrike pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandling med tenofovirdisoprosil.

Beneffekter

Tenofovir disoproxil Sandoz kan forårsake reduksjon av BMD. Effektene av endringer av BMD forbundet med tenofovirdisoproksil på benhelse over lang tid og fremtidig risiko for frakturer er usikre (se pkt. 5.1).

Hvis benmisdannelse oppdages eller mistenkes hos pediatriske pasienter, bør en egnet undersøkelse gjennomføres av endokrinolog og/eller nefrolog.

Leversykdommer

Data om sikkerhet og effekt er svært begrenset hos levertransplanterte pasienter.

Det finnes begrensede data på sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos HBV-infiserte pasienter med dekompensert leversykdom og som har en Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. Disse pasientene kan ha en høyere risiko for å få alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Derfor skal hepatobiliære og renale parametere overvåkes nøye i denne pasientpopulasjonen.

Forverring av hepatitt

Oppblussing under behandling: Spontan forverring av kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakterisert ved transient økning i serum-ALAT. Etter at en antiviral behandling har startet, kan serum-ALAT øke hos noen pasienter (se pkt. 4.8). Hos pasienter med kompensert leversykdom er disse økningene i serum-ALAT som regel ikke ledsaget av en økning i konsentrasjonen av bilirubin i serum eller av hepatisk dekompensasjon. Pasienter med cirrhose vil kanskje være utsatt for større risiko for hepatisk dekompensasjon etter forverring av hepatitt og skal derfor overvåkes nøye under behandlingen.

Oppblussing etter seponering av behandlingen: Det er også rapportert akutt forverring av hepatitt hos pasienter som har seponert behandlingen av hepatitt B. Forverringer etter behandling er vanligvis assosiert med økning av HBV DNA, og de fleste tilfeller synes å være selvbegrensende. Men det er rapportert alvorlige forverringer, herunder også dødsfall. Leverfunksjonen skal overvåkes i gjentatte intervaller med både klinisk oppfølging og laboratorieoppfølging i minst 6 måneder etter seponering av behandlingen for hepatitt B. Dersom dette er relevant, kan det være berettiget å gjenoppta behandlingen av hepatitt B. Hos pasienter med fremskredet leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen, ettersom forverring av hepatitt etter seponert behandling kan føre til hepatisk dekompensasjon.

Oppblussing av leverbetennelser er spesielt farlig, og noen ganger dødelig, hos pasienter med dekompensert leversykdom.

Samtidig infeksjon med hepatitt C eller D: Det finnes ikke tilgjengelige data på effekten av tenofovir hos pasienter som samtidig er infisert med hepatitt C eller D virus.

Samtidig infeksjon med HIV-1 og hepatitt B: På grunn av risikoen for utvikling av HIV-resistens, skal tenofovirdisoproksil bare brukes som del av en egnet antiretroviralt kombinasjonsregime hos pasienter som samtidig er infisert med HIV/HBV. Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkl. kronisk aktiv hepatitt, har økt frekvens av leverfunksjonsforstyrrelser under antiretroviral kombinasjonsterapi (CART) og bør overvåkes i samsvar med standard praksis. Hvis det viser seg at leversykdommen forverrer seg hos slike pasienter, må man vurdere å avbryte eller avslutte behandlingen. Men man må være klar over at en økning i ALAT kan være del av HBV-clearance under en behandling med tenofovir, se *Forverring av hepatitt* ovenfor.

Bruk med visse antivirale midler mot hepatitt C

Det er vist at samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir øker plasmakonsentrasjonene av tenofovir, særlig hvis de brukes sammen med et HIV-regime som inneholder tenofovirdisoproksil og en farmakokinetisk forsterker (ritonavir eller kobicistat). Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker er ikke fastslått. Potensielle risikoer og fordeler forbundet med samtidig administrering av ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og tenofovirdisoproksil, gitt i forbindelse med

en forsterket HIV-proteasehemmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) bør vurderes, særlig hos pasienter med økt risiko for renal dysfunksjon. Pasienter som får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir sammen med tenofovirdisproksil og en forsterket HIV-proteasehemmer bør overvåkes for bivirkninger relatert til tenofovirdisproksil.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Mitokondriell dysfunksjon etter eksponering *in utero*

Nukleos(t)idanaloger kan påvirke mitokondriefunksjonen i varierende grad, noe som er mest tydelig med stavudin, didanosin og zidovudin. Det er rapportert mitokondriell dysfunksjon hos HIV-negative spedbarn eksponert *in utero* og/eller postnalt for nukleosidanaloger. Disse behandles hovedsakelig med regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøytropeni) og metabolske forstyrrelser (hyperlaktatemi, hyperlipasemi). Disse bivirkningene har ofte vært forbigående. I sjeldne tilfeller har senere forekommende nevrologiske forstyrrelser blitt rapportert (hypertoni, kramper, unormal atferd). Om slike nevrologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er for tiden ukjent. Disse funnene skal vurderes for alle barn eksponert for nukleos(t)idanaloger *in utero*, som presenterer alvorlige kliniske funn med ukjent etiologi, spesielt nevrologiske funn. Disse funnene påvirker ikke gjeldende nasjonale retningslinjer for bruk av antiretroviral behandling av gravide kvinner for å forhindre vertikal overføring av HIV.

Immun reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av CART, kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske patogener oppstå og medføre alvorlige kliniske tilstander, eller forverrelse av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitt, generaliserte og/eller fokale mykobakterieinfeksjoner og *Pneumocystis jirovecii* pneumonier. Ethvert symptom på inflammasjon bør utredes og om nødvendig bør behandling startes.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert, i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Eldre

Tenofovirdisproksil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med tenofovirdisproksil.

Tenofovir disoproxil Sandoz 245 mg filmdrasjerte tabletter inneholder laktosemonohydrat.

Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

På bakgrunn av resultatene fra forsøk in vitro og den kjente eliminasjonsveien til tenofovir, er potensialet lite for CYP450-medierte interaksjoner mellom tenofovir og andre legemidler.

Samtidig bruk er ikke anbefalt

Tenofovir disoproxil Sandoz må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid.

Tenofovir disoproxil Sandoz må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

Didanosine

Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og didanosin er ikke anbefalt (se pkt. 4.4 og tabell 1).

Legemidler som elimineres via nyrene

Ettersom tenofovir primært elimineres i nyrene, kan samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær utskilling via transportproteinene hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (for eksempel cidofovir), øke konsentrasjonen i serum av tenofovir og/eller legemidlene som administreres samtidig.

Bruk av tenofovirdisoproksil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler. Noen eksempler kan være, men er ikke begrenset til, aminoglykosider, amfotericin B, foscarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Siden takrolimus kan påvirke nyrefunksjonen, anbefales nøye overvåkning når dette administreres samtidig med tenofovirdisoproksil.

Andre interaksjoner

Interaksjoner mellom tenofovirdisoproksil og andre legemidler er angitt i tabell 1 nedenfor (økning er indikert med "↑", reduksjon er indikert med "↓", ingen endring er indikert med "↔", to ganger daglig er indikert med "b.i.d.", og én gang daglig er indikert med "q.d.").

Tabell 1: Interaksjoner mellom tenofovirdisoproksil og andre legemidler

Legemiddel etter terapeutisk område (dose i mg)	Effekt på legemiddelnivå Gjennomsnittlig prosentvis endring i AUC, C _{max} , C _{min}	Anbefaling ved samtidig administrering med 245 mg tenofovirdisoproksil
ANTIINFEKTIVA		
Antiretrovirale midler		
Proteasehemmere		
Atazanavir/Ritonavir (300 q.d./100 q.d.)	Atazanavir: AUC: ↓ 25 % C _{max} : ↓ 28 % C _{min} : ↓ 26 % Tenofovir: AUC: ↑ 37 % C _{max} : ↑ 34 % C _{min} : ↑ 29 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensielt påvirke virkningen av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

Lopinavir/Ritonavir (400 b.i.d./100 b.i.d.)	Lopinavir/ritonavir: Ingen signifikant effekt på lopinavir/ritonavir PK-parametrer. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C_{max} : ↔ C_{min} : ↑ 51 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Darunavir/Ritonavir (300/100 b.i.d.)	Darunavir: Ingen signifikant effekt på darunavir/ritonavir PK-parametrer. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C_{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrering av tenofovirdisoprosil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke risikoen for didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktatacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrasjon av tenofovirdisoprosil og didanosin i en dose på 400 mg daglig har vært assosiert med en betydelig reduksjon i CD4-celleantallet, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En lavere dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoprosil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt innen flere testede kombinasjoner for behandling av hiv-1-infeksjon.

Adefovirdipivoksil	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Tenofoviridisoprosil må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil (se pkt. 4.4).
Entecavir	AUC: ↔ C _{max} : ↔	Ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoprosil ble administrert samtidig med entecavir.
Antivirale midler mot hepatitt C-virus		
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↑ 96 % C_{max}: ↑ 68 % C_{min}: ↑ 118 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 47 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ Tenofoviridisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27 % C_{max}: ↓ 37 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 48 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 50 % C_{max}: ↑ 64 % C_{min}: ↑ 59 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofoviridisoproksil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene dersom andre alternativer ikke er tilgjengelige (se pkt. 4.4).
---	--	--

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/ Tenofoviridisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34 % C_{max}: ↓ 34 % C_{min}: ↓ 34 % Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 98 % C_{max}: ↑ 79 % C_{min}: ↑ 163 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøyte (se pkt. 4.4).
--	--	--

Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirine/ tenofoviridisoproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofoviridisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
---	--	---

Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Dolutegravir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65 % C_{max}: ↑ 61 % C_{min}: ↑ 115 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potensierte bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
---	--	--

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Atazanavir/Ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42 % Velpatasvir: AUC: ↑ 142 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 301 % Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 39 % Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 29 % Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 39 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).
--	--	---

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 28 % C_{max}: ↓ 38 % GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 24 % C_{min}: ↔ Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 55 % C_{min}: ↑ 52 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).
---	---	--

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Lopinavir/Ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C _{max} : ↓ 41 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 30 % C _{min} : ↑ 63 % Lopinavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Ritonavir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofovirdisoproksil, sofosbuvir/velpatasvir og lopinavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).
--	---	--

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Raltegravir (400 mg b.i.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Raltegravir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↓ 21 % Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C _{max} : ↑ 46 % C _{min} : ↑ 70 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøyte (se pkt. 4.4).
---	--	--

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Efavirenz/Emtricitabin/Tenofovir disproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 38 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↓ 53 % C _{max} : ↓ 47 % C _{min} : ↓ 57 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C _{max} : ↑ 77 % C _{min} : ↑ 121 %	Samtidig administrasjon av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz forventes å redusere plasmakonsentrasjoner av velpatasvir. Samtidig administrasjon av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz, anbefales ikke.
--	--	---

Sofosbuvir/Velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + Emtricitabin/Rilpivirin/Tenofovir disproksil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 40 % C_{max}: ↑ 44 % C_{min}: ↑ 84 %	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering for tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøyte (se pkt. 4.4).
--	--	---

Sofosbuvir/Velpatasvir/Voksilaprevir (400 mg/100 mg/100 mg + 100 mg q.d.)³ + Darunavir (800 mg q.d.) + Ritonavir (100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofoviridisproksil (200 mg /245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: I/T GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: I/T Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Voksilaprevir: AUC: ↑ 143 % C_{max}: ↑ 72 % C_{min}: ↑ 300 % Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34 % Ritonavir: AUC: ↑ 45 % C_{max}: ↑ 60 % C_{min}: ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 39 % C_{max}: ↑ 48 % C_{min}: ↑ 47 %	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisproksil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten med tenofoviridisproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir eller kobicistat) er ikke fastslått. Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).
--	---	--

Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/ tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 19 % GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↓ 23 % Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Emtricitabin: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 25 % C _{min} : ↔	Ingen dosejustering er nødvendig.
--	---	-----------------------------------

¹ Data generert fra samtidig dosering med ledipasvir/sofosbuvir. Tidsintervall mellom administrasjonene (12 timers mellomrom) ga de samme resultatene.

² Den dominerende sirkulerende metabolitten til sofosbuvir.

³ Studie utført med ytterligere voksilaprevir 100 mg for å oppnå voksilaprevireksponeringer forventet hos HCV-infiserte pasienter.

Studier utført med andre legemidler

Det var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaksjoner når tenofoviridisoprosil ble administrert samtidig med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir («boosted» ritonavir), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimus, eller det hormonelle antikonsepsjonsmiddelet norgestimat/etinylostradiol.

Tenofoviridisoprosil må tas sammen med mat, ettersom mat øker biotilgjengeligheten til tenofovir (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

En stor mengde data (utfallet av flere enn 1000 graviditeter) indikerer ikke potensial for misdannelser eller føto-/neonatal toksisitet assosiert med tenofoviridisoprosil. Studier på dyr indikerer ikke reproduksjonstoksitet (se pkt. 5.3). Hvis nødvendig kan bruk av tenofoviridisoprosil under graviditet vurderes.

Litteraturen viser at eksponering for tenofoviridisoprosil i tredje trimester av graviditeten reduserer risikoen for HBV-overføring fra mor til barn hvis tenofoviridisoprosil gis til mødre i tillegg til hepatitt B-immunglobulin og hepatitt B-vaksine hos spedbarn.

I tre kontrollerte kliniske studier fikk i alt 327 gravide kvinner med kronisk HBV-infeksjon tenofoviridisoprosil (245 mg) én gang daglig fra 28. til 32. uke i svangerskapet inntil 1 til 2 måneder etter fødsel. Kvinnene og spedbarna ble fulgt opp inntil 12 måneder etter fødselen. Det fremkom ingen sikkerhetsrisikoer fra disse dataene.

Amming

Generelt sett, dersom det nyfødte barnet får tilstrekkelig hepatitt B-forebygging ved fødselen, kan en mor med hepatitt B amme spedbarnet.

Tenofovir blir skilt ut i morsmelk hos mennesker i svært lave nivåer, og spedbarns eksponering gjennom morsmelk anses å være minimal. Selv om langsiktige data er begrensede, har det ikke blitt rapportert noen bivirkninger hos spedbarn som ammes, og HBV-infiserte mødre som tar tenofovirdisoprosil, kan amme.

For å unngå at spedbarnet smittes av HIV anbefales det at HIV-smittede mødre ikke ammer.

Fertilitet

Det er begrensede kliniske data med hensyn til effekt av tenofovirdisoprosil på fertilitet. Dyrestudier indikerer ingen skadelige effekter av tenofovirdisoprosil med hensyn på fertilitet.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke gjort undersøkelser vedrørende påvirkningen på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter bør imidlertid informeres om at det er rapportert om svimmelhet under behandling med tenofovirdisoprosil.

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

HIV-1 og hepatitt B: Hos pasienter som får tenofovirdisoprosil har det vært rapportert sjeldne tilfeller av nedsatt nyrefunksjon, nyresvikt og mindre vanlige tilfeller av proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom) som noen ganger har ført til benmisdannelser (som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd). Overvåking av nyrefunksjonen er anbefalt for pasienter som mottar tenofovir (se pkt. 4.4).

HIV-1: Omtrent en tredjedel av pasientene kan forventes å oppleve bivirkninger som en følge av behandling med tenofovirdisoprosil i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Disse reaksjonene er vanligvis milde til moderate gastrointestinale symptomer. Omtrent 1 % av voksne pasienter behandlet med tenofovirdisoprosil avsluttet behandlingen på grunn av gastrointestinale symptomer.

Hepatitt B: Omtrent en fjerdedel av pasientene kan forventes å oppleve bivirkninger som en følge av behandling med tenofovirdisoprosil, disse reaksjonene er vanligvis milde. I kliniske studier av HBV-infiserte pasienter var kvalme den mest vanlige bivirkningen av tenofovirdisoprosil (5,4 %).

Det er rapportert akutt forverring av hepatitt hos pasienter som får behandling, og hos pasienter som har seponert behandlingen av hepatitt B (se pkt. 4.4).

Bivirkningstabell

Vurderingen av bivirkninger for tenofovirdisoprosil er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. Alle bivirkninger presenteres i tabell 2.

HIV-1 kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HIV-1 kliniske studiedata er basert på erfaringer fra to studier der 653 tidligere behandlede pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker. De er også basert på en dobbelblindet sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive pasienter fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Hepatitt B kliniske studier: Vurderingen av bivirkninger fra HBV kliniske studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbelblindede sammenlignende kontrollerte studier der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg daglig (n = 426) eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n = 215) i 48 uker. Bivirkningene sett med fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofovirdisoprosil. Etter en innledende nedgang på om lag -4,9 ml/min (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) eller -3,9 ml/min/1,73 m² (ved bruk av MDRD

[modification of diet in renal disease]-formelen) etter de 4 første ukene av behandlingen, var den årlige nedgangen i nyrefunksjon fra baseline, rapportert hos pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil, på -1,41 ml/min per år (ved bruk av Cockcroft-Gault-formelen) og -0,74 ml/min/1,73 m² per år (ved bruk av MDRD-formelen).

Pasienter med dekompensert leversykdom: Sikkerhetsprofilen til tenofoviridisoprosil hos pasienter med dekompensert leversykdom ble vurdert i en dobbelblindet aktivt kontrollert studie (GS-US-174-0108) der voksne pasienter ble behandlet med tenofoviridisoprosil (n = 45) eller emtricitabin og tenofoviridisoprosil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uker.

I tenofoviridisoprosil-gruppen seponerte 7 % av pasientene behandlingen på grunn av en bivirkning; 9 % av pasientene fikk en bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl til og med uke 48; det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom kombinasjonsgruppen med tenofovir og entecavir-gruppen. Etter 168 uker opplevde 16 % (7/45) av tenofoviridisoprosilgruppen, 4 % (2/45) av emtricitabin- og tenofoviridisoprosil-gruppen og 14 % (3/22) av entecavirgruppen tolerabilitetssvikt. Tretten prosent (6/45) av tenofoviridisoprosil-gruppen, 13 % (6/45) av emtricitabin- og tenofoviridisoprosilgruppen og 9 % (2/22) av entecavirgruppen hadde en bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

Ved uke 168 i denne populasjonen av pasienter med dekompensert leversykdom var dødsraten på 13 % (6/45) i tenofoviridisoprosilgruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin- og tenofoviridisoprosilgruppen og 14 % (3/22) i entecavirgruppen. Frekvensen av hepatocellulære carcinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoprosilgruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin- og tenofoviridisoprosilgruppen og 9 % (2/22) i entecavirgruppen.

Forsøkspersoner med høyere CPT-score i utgangspunktet hadde høyere risiko for å utvikle alvorlige bivirkninger (se pkt 4.4).

Pasienter med lamivudinresistent kronisk hepatitt B: Det ble ikke identifisert nye bivirkninger av tenofoviridisoprosil i en randomisert, dobbelblindet studie (GS-US-174-0121) hvor 280 lamivudinresistente pasienter fikk behandling med tenofoviridisoprosil (n = 141) eller emtricitabin/tenofoviridisoprosil (n = 139) i 240 uker.

Bivirkninger med antatt (eller i alle fall mulig) sammenheng med behandling er beskrevet nedenfor etter systemorganklasse og frekvens. Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkninger presentert etter synkende alvorlighetsgrad. Frekvenser er definert som svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$) eller sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Tabell 2: Tabulert oppsummering av bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil basert på erfaring fra kliniske studier og etter markedsføring

Frekvens	Tenofoviridisoprosil
<i>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	hypofosfatemi ¹
Mindre vanlige:	hypokalemi ¹
Sjeldne:	laktatacidose
<i>Nevrologiske sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	svimmelhet
Vanlige:	hodepine
<i>Gastrointestinale sykdommer:</i>	
Svært vanlige:	diaré, oppkast, kvalme
Vanlige:	abdominalsmerter, abdominal distensjon, flatulens
Mindre vanlige:	pankreatitt

<i>Sykdommer i lever og galleveier:</i>	
Vanlige:	forhøyede transaminaser
Sjeldne:	leversteatose, hepatitt
<i>Hud- og underhudssykdommer:</i>	
Svært vanlige:	utslett
Sjeldne:	angioødem
<i>Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett:</i>	
Mindre vanlige:	rabdomyolyse ¹ , muskelsvakhet ¹
Sjeldne:	osteomalasi (manifestert som bensmerter og som i sjeldne tilfeller kan bidra til benbrudd) ^{1, 2} , myopati ¹
<i>Sykdommer i nyre og urinveier:</i>	
Mindre vanlige:	økt kreatinin, proksimal renal tubulopati (inkludert Fanconis syndrom)
Sjeldne:	akutt nyresvikt, nyresvikt, akutt tubulær nekrose, nefritt (inkludert akutt interstitiell nefritt) ² , nefrogen diabetes insipidus
<i>Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet:</i>	
Svært vanlige:	asteni
Vanlige:	utmattelse (fatigue)

¹ Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofovirdisoprosil ved fravær av denne tilstanden.

² Denne bivirkningen ble identifisert ved overvåkning etter markedsføring, men ikke sett i randomiserte kontrollerte kliniske studier eller i det utvidete tilgangsprogrammet for tenofovirdisoprosil.

Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for tenofovirdisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n = 7319).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

HIV-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovir kan forårsake nyreskade, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*). Proksimal renal tubulopati opphører eller bedrer seg vanligvis etter seponering av tenofovirdisoprosil. Men hos noen pasienter gjenopprettes ikke nedgangen i kreatininclearance helt på tross av seponering av tenofovirdisoprosil. Pasienter med risiko for nedsatt nyrefunksjon (for eksempel pasienter med baseline risikofaktorer som gjelder nyrene, fremskreden HIV-sykdom, eller pasienter som samtidig får nyretoksiske legemidler) har økt risiko for ufullstendig gjenoppretelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofovirdisoprosil (se pkt. 4.4).

Laktacidose

Det har vært rapportert tilfeller av laktacidose med tenofovirdisoprosil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer, for eksempel pasienter med dekompensert leversykdom eller pasienter som samtidig får legemidler som er kjent for å indusere laktacidose, har høyere risiko for å få alvorlig laktacidose under behandling med tenofovirdisoprosil, noen ganger dødelig.

HIV-1:

Immun reaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller gjenværende opportunistiske infeksjoner oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere

måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Osteonekrose

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor CART. Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Hepatitt B:

Forverring av hepatitt under behandling

I studier med nukleosid-naive pasienter oppstod det under behandling økninger i ALAT på > 10 ganger ULN (øvre grense for normalverdier) og > 2 ganger utgangspunktet hos 2,6 % av pasientene som ble behandlet med tenofovirdisoproksil. Økningen av ALAT under behandling oppstod etter en median tid på 8 uker, den ga seg når behandlingen fortsatte, og i et flertall av tilfellene var den assosiert med en reduksjon av virusmengde på $\geq 2 \log_{10}$ kopier/ml som kom forut for eller samtidig med økningen av ALAT. Periodisk overvåkning av leverfunksjonen anbefales under behandlingen (se pkt. 4.4).

Forverring av hepatitt etter seponering av behandling

Hos HBV-infiserte pasienter har det forekommet en forverring av hepatitt, klinisk og laboratoriemessig, etter seponering av HBV-behandling (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

HIV-1

Vurderingen av bivirkninger er basert på to randomisert studier (studier GS-US-104-0321 og GS-US-104-0352) hos 184 HIV-1-infiserte pediatriske pasienter (i alderen fra 2 til < 18 år) som fikk behandling med tenofovirdisoproksil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombinasjon med andre antiretrovirale midler i 48 uker (se pkt. 5.1). Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoproksil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos HIV-1-infisert ungdom ble BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoproksil observert som lavere enn hos pasienter som fikk placebo. Hos HIV-1-infiserte barn ble BMD Z-scorene hos pasienter som byttet til tenofovirdisoproksil observert som lavere enn den som ble observert hos pasienter som forble på et regime med stavudin eller zidovudin (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studien GS-US-104-0352 seponerte 8 av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoproksil (median eksponering for tenofovirdisoproksil 331 uker) studielegemidlet på grunn av bivirkninger knyttet til nyrene. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratorieprøvesvar som stemte klinisk overens med proksimal renal tubulopati. 4 av disse seponerte behandlingen med tenofovirdisoproksil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde 3 pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofovirdisoproksil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 ungdommer (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B som fikk behandling med tenofovirdisoproksil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker og en randomisert studie (studie GS-US-174-0144) hos 89 pasienter med kronisk hepatitt B (2 til < 12 år gamle) som fikk behandling med tenofovirdisoproksil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofovirdisoproksil hos voksne (se pkt. 4.8 *Bivirkningstabell* og 5.1).

Reduksjon av BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-scorene hos pasienter som fikk tenofovirdisoproksil ble observert som lavere enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Tenofovirdisoproksil er ikke studert hos pasienter over 65 år. Eldre pasienter har større sannsynlighet for å ha nedsatt nyrefunksjon, og det bør derfor utvises forsiktighet ved behandling av eldre pasienter med tenofovirdisoproksil (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon

Ettersom tenofovirdisoproksil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Tenofovir disoproxil Sandoz (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av tenofovirdisoproksil er ikke anbefalt hos pediatrike pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.2 og 4.4).

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Statens legemiddelverk: www.legemiddelverket.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Hvis overdosering forekommer, må pasienten overvåkes for tegn på toksisitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og standard støttebehandling gis som nødvendig.

Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hemodialyse. Median hemodialyseclearance for tenofovir er 134 ml/min. Det er ikke kjent om tenofovir kan fjernes ved peritoneal dialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antivirale midler til systemisk bruk, nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere, ATC-kode: J05A F07

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Prodrugtenofovirdisoproksil absorberes og omdannes til den aktive substansen tenofovir, som er en nukleosidmonofosfat (nukleotid) analog. Tenofovir omdannes så til den aktive metabolitten tenofovirdifosfat, en bundet kjedeterminator, av konstitutivt uttrykte cellulære enzymer. Tenofovirdifosfat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverte, og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (peripheral blood mononuclear cells, PBMCs). Tenofovirdifosfat hemmer HIV-1 revers transkriptase og HBV-polymerase via direkte konkurranse med det naturlige deoksyribonukleotidsubstratet om bindingssteder og, etter inkorporering i DNA, ved DNA-kjedeterminering. Tenofovirdifosfat er en svak hemmer av de cellulære polymerasene α , β og γ . Ved konsentrasjoner på opptil 300 mikromol/l har tenofovir heller ikke vist noen effekt på syntesen av mitokondriell DNA eller produksjonen av melkesyre i *in vitro*-testing.

Data vedrørende HIV

HIV antiviral aktivitet *in vitro*: Konsentrasjonen av tenofovir som er nødvendig for 50 % hemming (EC_{50}) av villtype laboriestammen HIV-1_{IIIB} er 1-6 mikromol/l i lymfoide cellelinjer og 1,1 mikromol/l mot primær HIV-1 undertype B-isolater i PBMCs. Tenofovir er også aktivt mot HIV-1 undertypene A, C, D, E, F, G og O og mot HIV_{BaL} i primære monocytter/makrofager. Tenofovir viser også aktivitet *in vitro* mot HIV-2 med en EC_{50} på 4,9 mikromol/l i MT-4-celler.

Resistens: Stammer av HIV-1 med lavere følsomhet for tenofovir og en K65R-mutasjon i revers transkriptase har blitt selektert *in vitro* og hos noen pasienter (se Klinisk effekt og sikkerhet). Tenofovirdisoprosil bør unngås hos antiretroviralt behandlede pasienter med stammer med K65R-mutasjoner (se pkt. 4.4). I tillegg har en K70E-substitusjon i HIV-1 revers transkriptase blitt selektert av tenofovir og fører til lavt nivå med redusert følsomhet for tenofovir.

Kliniske studier av pasienter med behandlingserfaring har vurdert anti-HIV-aktiviteten til tenofovirdisoprosil 245 mg opp mot stammer av HIV-1 med resistens mot nukleoside hemmere. Resultatene indikerer at pasienter med HIV som uttrykker 3 eller flere tymidin-analog- assosierte mutasjoner (*Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs*) som omfattet enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert respons for behandling med tenofovirdisoprosil 245 mg.

Klinisk effekt og sikkerhet

Effekten av tenofovirdisoprosil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive HIV-1-infiserte voksne er blitt vist i studier av henholdsvis 48 ukers og 144 ukers varighet.

I studien GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede voksne pasienter behandlet med placebo eller tenofovirdisoprosil 245 mg i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-tall var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma HIV-1 RNA var 3,4 log₁₀ kopier/ml (78 % av pasientene hadde en virusmengde på < 5000 kopier/ml) og gjennomsnittlig varighet av tidligere HIV-behandling var 5,4 år. Genotypisk utgangspunkts-analyse av HIV-isolater fra 253 pasienter viste at 94 % av pasientene hadde HIV-1 resistensmutasjoner assosiert med nukleosid revers transkriptasehemmere, 58 % hadde mutasjoner assosiert med proteasehemmere og 48 % hadde mutasjoner assosiert med ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere.

Ved uke 24 var de tidsjusterte gjennomsnittlige endringene fra utgangspunktet i log₁₀ plasma HIV-1 RNA-nivåene (DAVG₂₄) -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml for placebo- og tenofovirdisoprosil 245 mg mottakerne (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for tenofovirdisoprosil 245 mg ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-tallet (+13 celler/mm³ for tenofovirdisoprosil 245 mg mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi = 0,0008). Den antivirale responsen til tenofovirdisoprosil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasientene med HIV-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med tenofovirdisoprosil 245 mg utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblindete, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten til tenofovirdisoprosil 245 mg mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos HIV-1-infiserte voksne pasienter som ikke tidligere har fått antiretroviral behandling. Gjennomsnittlig utgangspunkt for CD4-celleantall var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangspunkt for plasma HIV-1 RNA var 4,91 log₁₀ kopier/ml, 19 % av pasientene hadde symptomatisk HIV-1-infeksjon og 18 % hadde AIDS. Pasientene ble lagdelt etter utgangspunkt for HIV-1 RNA- og CD4-tall. 43 % av pasientene hadde i utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celleantall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi betraktes som svikt) var andelen pasienter med HIV-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uke 48 av behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i gruppen med tenofovirdisoprosil 245 mg-, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin-gruppen. I uke 144 var andelen av pasienter med HIV-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i gruppen med tenofovirdisoprosil 245 mg, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudin-gruppen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for HIV-1 RNA- og CD4-tall i uke 48 av behandlingen var tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log₁₀ kopier/ml; +169 og 167 celler/mm³ i henholdsvis gruppene med tenofovirdisoprosil 245 mg og stavudin-gruppene). I uke 144 av behandlingen var den gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet tilsvarende i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log₁₀ kopier/ml; +263 og +283 celler/mm³ i henholdsvis tenofovirdisoprosil 245 mg - og stavudin-gruppene). En

konsistent behandlingsrespons på tenofoviridisoprosil 245 mg ble sett uavhengig av utgangspunktet HIV-1 RNA- og CD4-tall.

K65R-mutasjonen oppstod i en noe høyere prosentandel hos pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn den aktive kontrollgruppen (2,7 % mot 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens kom enten før eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde HIV som uttrykte K65R i gruppen med tenofoviridisoprosil 245 mg, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen videre K65R-utvikling fram til uke 144. Én pasient i tenofoviridisoprosil (som fumarat)-gruppen utviklet K70E-substitusjon i viruset. Verken på grunnlag av genotypiske eller fenotypiske analyser var det tegn på andre resistensveier for tenofovir.

Data vedrørende HBV

HBV antiviral aktivitet in vitro: Den antivirale aktivitet til tenofovir *in vitro* mot HBV ble vurdert i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC₅₀ verdiene for tenofovir lå innenfor et område på 0,14 til 1,5 mikromol/l, med CC₅₀ (50 % cytotoxisk konsentrasjon) verdier på > 100 mikromol/l.

Resistens: Det er ikke identifisert HBV-mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil (se Klinisk effekt og sikkerhet). I cellebaserte analyser viste HBV-stammer som uttrykker rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutasjoner assosiert med resistens overfor lamivudin og telbivudin, en følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger det som er tilfelle for virus av villtype. HBV-stammer som uttrykker rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger det som er tilfelle for virus av villtype. HBV-stammer som uttrykker de adefovirassosierte resistensmutasjonene rtA181V og rtN236T viste følsomhet for tenofovir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger det som er tilfelle for virus av villtype. Viruser som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofovir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av villtype.

Klinisk effekt og sikkerhet

Demonstrasjonen av fordelene til tenofoviridisoprosil ved kompensert og dekompensert sykdom er basert på virologisk, biokjemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitt B. De behandlede pasientene inkluderte behandlingsnaive, pasienter som tidligere hadde fått lamivudin, pasienter som tidligere hadde fått adefovirdipivoksil og pasienter med resistensmutasjoner ved utgangspunktet overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil. Der er også påvist fordel basert på histologisk respons hos kompenserte pasienter.

Erfaringer hos pasienter med kompensert leversykdom i uke 48 (studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)

Resultatene over et tidsrom på 48 uker fra to randomiserte, dobbelblindede fase 3 studier som sammenligner tenofoviridisoprosil med adefovirdipivoksil hos voksne pasienter med kompensert leversykdom, presenteres i tabell 3 nedenfor. Studien GS-US-174-0103 ble gjennomført hos 266 (randomiserte og behandlede) pasienter som var HBeAg-positive, mens studien GS-US-174-0102 ble gjennomført hos 375 (randomiserte og behandlede) pasienter som var HBeAg-negative og HBeAb-positive.

I begge disse studiene var tenofoviridisoprosil signifikant bedre enn adefovirdipivoksil med hensyn til det primære endepunktet som var komplett respons (definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var også assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml, sammenlignet med behandling med adefovirdipivoksil 10 mg. Begge behandlingene ga lignende resultater med hensyn til histologisk respons (definert som Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose) i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

I studien GS-US-174-0103 hadde en signifikant større andel av pasientene i tenofoviridisoprosilgruppen enn

i adefovirdipivoksil-gruppen normalisert ALAT og oppnådde HBsAg-tap i uke 48 (se tabell 3 nedenfor).

Tabell 3: Effektparametrer hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i uke 48

	Studie 174-0102 (HBeAg-negative)		Studie 174-0103 (HBeAg-positive)	
Parameter	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 125	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176	Adefovirdipivoksil 10 mg n = 90
Komplett respons (%) ^a	71*	49	67*	12
Histologi				
Histologisk respons (%) ^b	72	69	74	68
Median HBV DNA-reduksjon fra utgangspunktet ^c (log ₁₀ kopier/ml)	-4,7*	-4,0	-6,4*	-3,7
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml)	93*	63	76*	13
ALAT (%) Normalisert ALAT ^d	76	77	68*	54
Serologi (%)				
HBeAg-tap/serokonversjon	n/a	n/a	22/21	18/18
HBsAg-tap/serokonversjon	0/0	0/0	3*/1	0/0

* p-verdi mot adefovirdipivoksil < 0,05.

^a Komplett respons definert som HBV DNA-nivåer på < 400 kopier/ml og Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring til Knodell-fibrose.

^c Median endring fra utgangspunktet HBV DNA gjenspeiler bare forskjellen mellom utgangspunktet HBV DNA og oppdagelsesgrensen (LOD, *Limit Of Detection*) for analysen.

^d Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN i utgangspunktet.

n/a = *not applicable* (ikke relevant).

Tenofoviridisoprosil var assosiert med signifikant større andeler av pasienter med HBV DNA som ikke kunne oppdages (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; grensen for kvantifisering i Roche Cobas Taqman HBV-analyse), sammenlignet med adefovirdipivoksil (studien GS-US-174-0102; 91 %, 56 % og studien GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Responser på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbart hos pasienter som tidligere hadde fått nukleosid (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n = 21) og abnormal ALAT (n = 405) ved utgangspunktet når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 pasienter som tidligere hadde fått nukleosid var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. 73 % av pasienter som tidligere hadde fått nukleosid og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen; 90 % av pasienter som tidligere hadde fått nukleosid og 88 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml. Alle pasientene med normal ALAT ved utgangspunktet og 88 % av pasientene med abnormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml.

Erfering utover uke 48 i studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103

I studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103, etter å ha mottatt dobbelblindet behandling i 48 uker (enten tenofoviridisoprosil 245 mg eller adefovirdipivoksil 10 mg), byttet pasientene, uten behandlingsavbrudd, til åpen behandling med tenofoviridisoprosil. I studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % av pasientene i studien til uke 384. Ved uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384 ble viral hemming, biokjemiske og serologiske responser vedlikeholdt med fortsatt behandling med tenofoviridisoprosil (se tabell 4 og 5 nedenfor).

Tabell 4: Effektparametrer hos kompenserte HBeAg-negative pasienter i uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384, åpen behandling

	Studie 174-0102 (HBeAg-negative)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	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 DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IU/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisert ALT ^d	72	73	67	70	68	64	68	70	77	76	74	69
Serologi (%) HBeAg tap/ serokonversjon	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 tap/ serokonversjon	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 Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^d Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN ved baseline.

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

^h 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

^j 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^k En pasient i denne gruppen ble HBsAg-negativ for første gang ved besøket i uke 240 og var fortsatt i studien når innsamling av data ble avsluttet. Pasientens HBsAg tap ble imidlertid endelig bekreftet ved påfølgende besøk.

^l 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

^m 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

ⁿ Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, eksklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM – tenofoviridisoprosil).

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

n/a = *not applicable* (ikke relevant).

Tabell 5: Effektparametrer hos kompenserte HBeAg-positive pasienter i uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384, åpen behandling

	Studie 174-0103 (HBeAg positive)											
Parameter ^a	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90					
Uke	96 ^b	144 ^e	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ⁱ	240 ^k	288 ⁿ	384 ^p
HBV DNA (%) < 400 kopier/ml (< 69 IU/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisert ALT ^d	60	55	56	46	47	47	65	61	59	56	57	56
Serologi (%) HBeAg tap/ serokonversjon	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 tap/ serokonversjon	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 Basert på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studiet når som helst før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

^b 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 48 uker åpen behandling.

^c 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 48 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^d Pasientgruppen som ble brukt til analysen av normalisering av ALAT, inneholdt bare pasienter med ALAT over ULN ved baseline.

^e 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

^f 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^g Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, inklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM-ITT).

^h 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 144 uker åpen behandling.

ⁱ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 144 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^j 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 192 uker åpen behandling.

^k 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^l Tallene som fremlegges, er kumulative prosenter basert på en Kaplan Meier-analyse, eksklusive data som ble samlet inn etter tilføyelse av emtricitabin til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (KM- tenofoviridisoprosil).

^m 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 240 uker åpen behandling.

ⁿ 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 240 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

^o 48 uker med dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av 336 uker åpen behandling.

^p 48 uker med dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av 336 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

Kombinerte data fra leverbiopsi ved utgangspunktet og i uke 240 var tilgjengelig for 331/489 pasienter som forble i studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 i uke 240 (se tabell 6 nedenfor). 95 % (225/237) av pasientene uten cirrhose i utgangspunktet og 99 % (93/94) av pasientene med cirrhose i utgangspunktet hadde enten ingen forandring eller en forbedring av fibrose (Ishak fibrose-score). Av de 94 pasientene med cirrhose i utgangspunktet (Ishak fibrose-score: 5 - 6), opplevde 26 % (24) ingen forandring i Ishak fibrose-score og 72 % (68) opplevde regresjon av cirrhose i uke 240 med en reduksjon i Ishak fibrose-score på minst 2 poeng.

Tabell 6: Histologisk respons (%) hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i uke 240, sammenlignet med utgangspunktet

	Study 174-0102 (HBeAg negative)		Study 174-0103 (HBeAg positive)	
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125 ^d	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 176 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 90 ^d
Histologisk respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

^a Pasientgruppen som ble brukt til analysen av histologi, inneholdt bare pasienter med tilgjengelig leverbiopsi (manglende = ekskludert) i uke 240. Respons etter tillegg av emtricitabin er ekskludert (totalt 17 pasienter på tvers av begge studiene).

^b Knodell nekroinflammatorisk scoreforbedring på minst 2 poeng, uten forverring i Knodell-fibrose-score.

^c 48 uker dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d 48 uker dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofoviridisoprosil.

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon med HIV og tidligere erfaring med lamivudin

I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av tenofoviridisoprosil 245 mg hos voksne pasienter som samtidig var infisert med HIV-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere erfaring med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlige HBV DNA-nivåer i serum ved utgangspunktet hos pasienter som var randomisert til tenofovir-gruppen, 9,45 log₁₀ kopier/ml (n = 27). Behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA i serum fra utgangspunktet, hos pasienter som det fantes 48 ukers data for, på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n = 18). I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT i uke 48.

Erfaringer hos pasienter med vedvarende viral replikasjon (studien GS-US-174-0106)

Effekten og sikkerheten til tenofoviridisoprosil 245 mg eller tenofoviridisoprosil 245 mg og 200 mg emtricitabin har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (studien GS-US-174-0106), hos HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne pasienter med vedvarende viremi (HBV DNA ≥ 1000 kopier/ml) mens de mottok adefovirdipivoksil 10 mg i mer enn 24 uker. I utgangspunktet hadde 57 % av pasientene som ble randomisert til behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil mot 60 % av pasientene randomisert til behandlingsgruppen med emtricitabin og tenofoviridisoprosil tidligere blitt behandlet med lamivudin. Samlet resulterte behandlingen med tenofoviridisoprosil ved uke 24 til HBV DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) hos 66 % (35/53) pasienter mot 69 % (36/52) av pasientene behandlet med emtricitabin og tenofoviridisoprosil (p = 0,672). I tillegg hadde 55 % (29/53) av pasienter behandlet med tenofoviridisoprosil HBV DNA som ikke kunne oppdages (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; grensen for kvantifisering i Roche Cobas TaqMan HBV-analyse) mot 60 % (31/52) av pasienter behandlet med emtricitabin og tenofoviridisoprosil (p = 0,504). Sammenligninger mellom behandlingsgruppene utover uke 24 er vanskelige å tolke ettersom forskerne hadde muligheten til å intensivere åpen behandling med emtricitabin og tenofoviridisoprosil. Langtidsstudier for å evaluere fordeler/risikoer ved samtidig behandling av emtricitabin og tenofoviridisoprosil i HBV-monoinfiserte pasienter er pågående.

Erfaringer hos pasienter med dekompensert leversykdom ved uke 48 (studien GS-US-174-0108)

Studie GS-US-174-0108 er en randomisert, dobbeltblindet, aktiv kontrollert studie som evaluerer sikkerheten og effekten til tenofoviridisoprosil (n = 45), emtricitabin og tenofoviridisoprosil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos pasienter med dekompensert leversykdom. I gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, hadde pasientene en gjennomsnittlig CPT-score på 7,2, gjennomsnittlig HBV DNA på 5,8 log₁₀ kopier/ml og gjennomsnittlig ALAT i serum på 61 E/l ved utgangspunktet. 42 % (19/45) av pasientene hadde minst 6 måneder tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) av pasientene hadde tidligere erfaring med adefovirdipivoksil, og 9 av 45 pasienter (20 %) hadde resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil ved utgangspunktet. De ko-primære sikkerhetsendepunktene var seponering på grunn av

en bivirkning og bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

Hos pasienter med CPT-scores ≤ 9 , oppnådde 74 % (29/39) av gruppen som ble behandlet med tenofoviridisoprosil, og 94 % (33/35) av gruppen som ble behandlet med emtricitabin og tenofoviridisoprosil, HBV DNA < 400 kopier/ml etter 48 ukers behandling.

Generelt er dataene fra denne studien for begrensede til å kunne trekke noen definitive konklusjoner om sammenligningen av emtricitabin og tenofoviridisoprosil *versus* tenofoviridisoprosil (se tabell 7 nedenfor).

Tabell 7: Parametere for sikkerhet og effekt hos dekompenserte pasienter ved uke 48

Parameter	Study 174-0108		
	Tenofoviridisoprosil 245 mg (n = 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoprosil 245 mg (n = 45)	Entecavir (0.5 mg or 1 mg) (n = 22)
Sviktende tolerabilitet (permanent seponering av studielegemiddel på grunn av en bivirkning som oppsto under behandling) n (%)^a	3 (7%)	2 (4%)	2 (9%)
Bekreftet økning av serumkreatinin $\geq 0,5$ mg/dl fra utgangspunktet eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl n (%)^b	4 (9%)	3 (7%)	1 (5%)
HBV DNA n (%) < 400 kopier/ml n (%)	31/44 (70%)	36/41 (88%)	16/22 (73%)
ALAT n (%) Normal ALAT	25/44 (57%)	31/41 (76%)	12/22 (55%)
≥ 2 poengs senkning av CPT fra utgangspunktet n (%)	7/27 (26%)	12/25 (48%)	5/12 (42%)
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for CPT-score	-0.8	-0.9	-1.3
Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for MELD-score	-1.8	-2.3	-2.6

^a p-verdi som sammenligner kombinasjonsgruppen som inneholder tenofovir med entecavir-gruppen = 0,622,

^b p-verdi som sammenligner kombinasjonsgruppen som inneholder tenofovir med entecavir-gruppen = 1,000.

Erfaring utover uke 48 i studien GS-US-174-0108

Ved å bruke en analyse der ikke-fullfører/bytte = mislykket analyse, oppnådde 50 % (21/42) av pasientene som mottok tenofoviridisoprosil, 76 % (28/37) av pasientene som mottok emtricitabin og tenofoviridisoprosil og 52 % (11/21) av pasientene som mottok entecavir HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 168.

Erfaringer hos pasienter med lamivudinresistent HBV ved uke 240 (studien GS-US-174-0121)

Effekten og sikkerheten til 245 mg tenofoviridisoprosil har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n = 280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA ≥ 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner i utgangspunktet. Etthundreogførtien og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsgruppe med hhv. tenofoviridisoprosil og emtricitabin og tenofoviridisoprosil. Demografiske forhold var i utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsgruppene: I utgangspunktet var 52,5 % av pasientene HBeAg-negative, 47,5 % var HBeAg-positive, gjennomsnittlig HBV DNA-nivå var 6,5 log₁₀ kopier/ml, og gjennomsnittlig ALAT var 79 E/l.

Etter 240 ukers behandling hadde 117 av 141 pasienter (83 %) som var randomisert til tenofoviridisoprosil, HBV DNA < 400 kopier/ml, og 51 av 79 pasienter (65 %) hadde normalisering av ALAT. Etter 240 ukers behandling med emtricitabin og tenofoviridisoprosil hadde 115 av 139 pasienter (83 %) HBV DNA < 400 kopier/ml, og 59 av 83 pasienter (71 %) hadde normalisering av ALAT. Blant de HBeAg-positive pasientene som ble randomisert til tenofoviridisoprosil, fikk 16 av 65 pasienter (25 %) HBeAg-tap, og 8 av 65 pasienter (12 %) fikk anti-HBe-serokonversjon til og med uke 240. Hos de HBeAg-positive pasientene som ble randomisert til emtricitabin og tenofoviridisoprosil, fikk 13 av 68 pasienter (19 %) HBeAg-tap, og 7 av 68 pasienter (10 %) fikk anti-HBe-serokonversjon til og med uke 240. To av pasientene som ble randomisert til tenofoviridisoprosil fikk HbsAg-tap ved uke 240, men ingen serokonversjon til anti-HBs. Fem pasienter som ble randomisert til emtricitabin og tenofoviridisoprosil fikk HbsAg-tap, hvorav 2 av disse 5 pasientene opplevde serokonversjon til anti-HBs.

Klinisk resistens

Med hensyn til genotypiske endringer i HBV-polymerase fra utgangspunktet ble 426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) pasienter innledningsvis randomisert til dobbeltblindet behandling med tenofoviridisoprosil, og deretter byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil, evaluert. Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) av monoterapi med tenofoviridisoprosil, viste at det ikke er utviklet noen mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil.

Med hensyn til genotypiske endringer i HBV-polymerase fra utgangspunktet ble 215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) pasienter innledningsvis randomisert til dobbeltblindet behandling med adefovirdipivoksil, og deretter byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil, evaluert. Genotypiske evalueringer utført hos alle pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) og 384 (n = 2) av monoterapi med tenofoviridisoprosil, viste at det ikke er utviklet noen mutasjoner assosiert med resistens overfor tenofoviridisoprosil.

I studie GS-US-174-0108 fikk 45 pasienter (herunder 9 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil i utgangspunktet) tenofoviridisoprosil i inntil 168 uker. Genotypiske data fra parede HBV isolater fra utgangspunktet og under behandling var tilgjengelige for 6/8 pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml ved uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene. Det ble utført en genotypisk analyse for 5 pasienter i tenofoviridisoprosil-gruppen etter uke 48. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med tenofoviridisoprosilresistens hos noen pasienter.

I studien GS-US-174-0121 fikk 141 pasienter med lamivudinresistenssubstitusjoner i utgangspunktet tenofoviridisoprosil i inntil 240 uker. Kumulativt var det 4 pasienter som opplevde en viremisk episode (HBV DNA > 400 kopier/ml) ved sitt siste tidspunkt på tenofoviridisoprosil. Blant dem var sekvensdata fra parede HBV isolater fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 2 av 4 pasienter. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0115) fikk 52 pasienter (herunder 6 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet) i utgangspunktet blindet tenofoviridisoprosil i inntil 72 uker, og deretter byttet 51/52 pasienter til åpen behandling med tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil- tenofoviridisoprosil -gruppe). Genotypiske evalueringer ble utført på alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 48 (n = 6), uke 72 (n = 5), uke 96 (n = 4), uke 144 (n = 2) og uke 192 (n = 3). Femtifire pasienter (herunder 2 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet) fikk i utgangspunktet blindet placebo i 72 uker, og 52/54 pasienter fikk deretter tenofoviridisoprosil (PLB-tenofoviridisoprosil-gruppe). Genotypiske evalueringer ble utført på alle pasienter i denne gruppen med HBV DNA > 400 kopier/ml i uke 96 (n = 17), uke 144 (n = 7) og uke 192 (n = 8). Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra baseline og under behandling fra pasienter som fikk blindet tenofoviridisoprosil, tilgjengelige ved uke 48 for 9 av 10 pasienter som hadde plasma-HBV-DNA > 400 kopier/ml. Genotypiske data fra parede HBV-isolater fra baseline og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofoviridisoprosil fra blindet tenofoviridisoprosil (TDF-TDF-gruppe) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppe) etter minst 48 ukers blindet behandling, var tilgjengelige ved uke 96 for 12 av 16 pasienter, ved uke 144 for 4 av 6 pasienter og ved uke 192 for 4 av 4 pasienter med plasma-HBV-DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoprosil i disse isolatene ved uke 48, 96, 144 eller 192.

Pediatrik populasjon

HIV-1: I studien GS-US-104-0321, ble 87 HIV-1-infiserte tidligere behandlede pasienter i alderen fra 12 til < 18 år behandlet med tenofoviridisoprosil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombinasjon med et optimalisert basisregime (OBR) i 48 uker. På grunn av begrensninger i studien, ble det ikke demonstrert en fordel av tenofoviridisoprosil over placebo basert på plasma HIV-1 RNA-nivåene ved uke 24. En fordel er imidlertid forventet for ungdomspopulasjonen basert på en ekstrapolering av data fra voksne og komparative farmakokinetiske data (se. pkt. 5.2).

Hos pasienter som mottok behandling med tenofoviridisoprosil eller placebo, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,004 og -0,809, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var hhv. -0,866 og -0,584 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av dobbelblindet fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,254 og -0,179 i BMD Z-score for hele kroppen for gruppen som fikk hhv. tenofoviridisoprosil og placebo. Gjennomsnittlig forekomst av BMD-økning var mindre i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil sammenlignet med placebogruppen. Ved uke 48 hadde seks ungdommer i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil og en ungdom i placebogruppen signifikant BMD-tap i ryggraden i korsryggen (definert som > 4 % tap). Blant 28 pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,341 for ryggraden i korsryggen og -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 ble 97 tidligere behandlede pasienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppresjon i regimer med stavudin eller zidovudin, randomiserte til enten å erstatte stavudin eller zidovudin med tenofoviridisoprosil (n = 48) eller å fortsette det opprinnelige regimet (n = 49) i 48 uker. Ved uke 48, hadde 83 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil og 92 % av pasientene som fikk behandling med stavudin eller zidovudin, < 400 kopier/ml HIV-1 RNA-konsentrasjoner. Forskjellen i andelen pasienter som opprettholdt < 400 kopier/ml ved 48 uker var hovedsakelig påvirket av det høye antallet seponeringer i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil. Når manglende data ble utelatt hadde 91 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoprosil og 94 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med stavudin eller zidovudin < 400 kopier/ml HIV-1 RNA-konsentrasjoner i uke 48.

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, eller stavudin eller zidovudin, var gjennomsnittlig BMD Z-score for ryggraden i korsryggen -1,034 og -0,498, og gjennomsnittlig BMD Z-score for hele kroppen var henholdsvis -0,471 og -0,386 i utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og

0,087 BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 BMD Z-score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofovirdisoprosil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av beinøkning i ryggraden i korsryggen ved uke 48 var lik i gruppene som fikk tenofovirdisoprosil og stavudin eller zidovudin. Total økning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofovirdisoprosil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. Én forsøksperson som ble behandlet med tenofovirdisoprosil og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin opplevde signifikant ($> 4\%$) BMD-tap i ryggraden i korsryggen ved uke 48. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofovirdisoprosil i 96 uker, avtok BMD Z-scorene med -0,012 for ryggraden i korsryggen og -0,338 for hele kroppen. BMD Z-score ble ikke justert i henhold til høyde og vekt.

I studien GS-US-104-0352 seponerte 8 av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofovirdisoprosil studielegemidlet på grunn av bivirkninger knyttet til nyrene. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratorieprøvesvar som stemte klinisk overens med proksimal renal tubulopati. 4 av disse seponerte behandlingen med tenofovirdisoprosil (median eksponering for tenofovirdisoprosil 331 uker).

Kronisk hepatitt B: I studie GS-US-174-0115, ble 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter i alderen 12 til < 18 år, med kronisk HBV-infeksjon [HBV DNA $\geq 10^5$ kopier/ml, forhøyede ALAT-nivåer i serum ($\geq 2 \times$ ULN) eller en historikk med forhøyede ALAT-nivåer i serum i løpet av desiste 24 måneder] behandlet med tenofovirdisoprosil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uker. Pasientene måtte ha vært naive overfor tenofovirdisoprosil, men kunne ha fått interferonbaserte regimer (> 6 måneder før screening) eller annen peroral anti-HVB nukleosid/nukleotid behandling som ikke inneholdt tenofovirdisoprosil (> 16 uker før screening). Ved uke 72 hadde totalt 88 % (46/52) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoprosil og 0 % (0/54) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifire prosent (26/35) av pasientene i gruppen med tenofovirdisoprosil hadde normalisert ALAT ved uke 72 sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Responsen på behandlingen med tenofovirdisoprosil var sammenlignbar hos nukleos(t)id-naive pasienter (n = 20) og pasienter som tidligere hadde fått nukleos(t)id (n = 32), inkludert lamivudinresistente pasienter (n = 6). Nittifem prosent av nukleos(t)id-naive pasienter, 84 % av pasienter som tidligere hadde fått nukleos(t)id og 83 % av lamivudinresistente pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 72. Trettien prosent av de 32 som tidligere hadde fått nukleos(t)id hadde tidligere lamivudinerfaring. Ved uke 72 hadde 96 % (27/28) av immunaktive pasienter (HBV DNA $\geq 10^5$ kopier/ml, serum ALAT $> 1,5 \times$ ULN) i behandlingsgruppen med tenofovirdisoprosil og 0 % (0/32) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifem prosent (21/28) av immunaktive pasienter i gruppen med tenofovirdisoprosil hadde normal ALAT ved uke 72 sammenlignet med 34 % (11/32) i placebogruppen.

Etter 72 ukers blindet randomisert behandling, kunne hver pasient bytte til behandling med åpent tenofovirdisoprosil opptil uke 192. Etter uke 72 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofovirdisoprosil etterfulgt av åpent tenofovirdisoprosil (tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen): 86,5 % (45/52) av pasientene i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Blant pasientene som fikk placebo under den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml kraftig når de startet behandlingen med åpent tenofovirdisoprosil (PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen): 74,1 % (40/54) av pasientene i PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Andelen pasienter med ALT-normalisering ved uke 192 i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil gruppen var 75,8 % (25/33) blant de som var HBeAg-positive ved baseline, og 100,0 % (2 av 2 pasienter) blant de som var HBeAg-negative ved baseline. Lignende prosentandeler av pasienter i tenofovirdisoprosil-tenofovirdisoprosil- og PLB-tenofovirdisoprosil-gruppen (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) opplevde serokonversjon til anti-HBe til og med uke 192.

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-174-0115 er oppsummert i tabell 8:

Tabell 8: Evaluering av benmineraltetthet ved baseline, uke 72 og 192

	Baseline		Uke 72		Uke 192	
	Tenofovirdiso proksil- Tenofovirdiso proksil	PLB- tenofovirdiso roksil	Tenofovirdiso proksil- Tenofovirdiso proksil	PLB- tenofovirdiso proksil	Tenofovirdiso roksil- Tenofovirdiso roksil	PLB- tenofovirdiso roksil
Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) BMD Z- score ^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)
Ryggrad i korsryggen gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,06 (0,320)	0,10 (0,378)	0,02 (0,548)	-0,10 (0,543)
Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score ^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)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score ^a	NA	NA	-0,16 (0,355)	0,09 (0,349)	-0,16 (0,521)	-0,19 (0,504)
Ryggrad i korsryggen BMD minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	1,9 % (1 pasient)	0 %	3,8 % (2 pasienter)	3,7 % (2 pasienter)
Helkroppss BMD minst 6 % reduksjon ^b	NA	NA	0 %	0 %	0 %	1,9 % (1 pasient)
Ryggrad i korsryggen BMD gj.sn. % økning	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Helkroppss BMD gj.sn. % økning	NA	NA	3,07 %	5,39 %	6,09 %	7,22 %

NA = Ikke relevant

^a BMD Z-score ikke justert for høyde og vekt

^b Primært sikkerhetsendepunkt til og med uke 72

I studie GS-US-174-0144 ble 89 HBeAg-negative og -positive pasienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg opp til en maksimaldose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Forsøkspersonene måtte være naive for tenofovirdisoproksil, med HBV DNA > 105 kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre normalgrense (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde 77 % (46 av 60) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil og 7 % (2 av 29) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). Sekstiseks prosent (38 av 58) av pasientene i tenofovirdisoproksilgruppen hadde normalisert ALAT ved uke 48, sammenlignet med 15 % (4 av 27) i placebogruppen. Tjuefem prosent (14 av 56) av pasientene i tenofovirdisoproksilgruppen og 24 % (7 av 29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAg-serokonversjon ved uke 48.

Respons på behandling med tenofovirdisoproksil var sammenlignbar hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøkspersoner med 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlingserfarne personer som oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uke 48. Respons på behandling med tenofovirdisoproksil var også sammenlignbar hos forsøkspersoner som var HBeAg-negative, sammenlignet med dem som var HBeAg-positive ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøkspersoner som oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uke 48. Fordelingen av HBV-genotyper ved baseline var den samme hos TDF- og placebogruppene. De fleste forsøkspersonene hadde enten genotypene C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignbar hyppighet av genotypene A og B (6,7 % hver). Bare 1 forsøksperson som ble randomisert til TDF-gruppen hadde genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofovirdisoproksil sammenlignbar for genotypene A, B, C og E [75-100 % av forsøkspersonene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uke 48] med en lavere responsrate hos forsøkspersoner med genotype D-infeksjon (55 %).

Etter minst 48 uker med blindet randomisert behandling kunne hver pasient bytte til åpen behandling med tenofovirdisoproksil frem til uke 192. Etter uke 48 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblind tenofovirdisoproksil etterfulgt av åpen behandling med tenofovirdisoproksil (TDF-TDF-gruppe): 83,3 % (50/60) av pasientene i TDF-TDF-gruppen hadde HBV-DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uke 192. Blant de som fikk placebo i den dobbeltblindede perioden, økte andelen pasienter med HBV-DNA < 400 kopier/ml kraftig etter å ha mottatt åpen behandling med TDF (PLB-TDF-gruppe): 62,1 % (18/29) av pasientene i PLB-TDF-gruppen hadde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Andelen pasienter med ALAT-normalisering ved uke 192 i TDF-TDF-gruppen og PLB-TDF-gruppen var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (basert på sentrallaboratoriekriterier). Lignende prosentandeler av pasienter i TDF-TDF-gruppen og PLB-TDF-gruppen (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) hadde opplevd HBeAG serokonversjon i løpet av uke 192. Ingen pasienter i noen av behandlingsgruppene hadde opplevd HBsAG serokonversjon ved uke 192. Behandlingsresponsrater på tenofovirdisoproksil ved uke 192 ble opprettholdt for alle genotyper A, B og C (80–100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uke 192 ble fortsatt en lavere responsrate observert hos personer med genotype D-infeksjon (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultatene fra uke 48 (55 %).

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-174-0144 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Evaluering av benmineraltetthet ved baseline og uke 48 og uke 192

	Base-line		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF	PLB		
Korsrygg gj.sn. (SD) BMD Z-score	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,11 (1,234)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsrygg gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,03 (0,464)	0,23 (0,409)	-0,15 (0,661)	0,21 (0,812)

Helkroppss gj.sn. (SD) BMD Z-score	0,46 (1,113)	-0,34 (1,468)	-0,57 (0,978)	0,05 (1,360)	-0,56 (1,082)	0,31 (1,418)
Helkroppss gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Z-score	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)		
Kumulativ forekomst ≥4 % reduksjon fra baseline i Korsryggs BMD ^a	NA	NA	18,3 %	6,9%	18,3 %	6,9 %
Kumulativ forekomst ≥4 % reduksjon fra baseline i helkroppss BMD ^a	NA	NA	6,7%	0 %	6,7 %	0 %
Gj.sn. %-økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gj.sn. %-vis økning i helkroppss BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere forsøkspersoner hadde >4 % BMD-reduksjon utover uke 48

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med tenofovirdisoprosil i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved HIV og kronisk hepatitt B (se punkt 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Tenofovirdisoprosil er et vannløselig esterprodrug som raskt omdannes *in vivo* til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonofosfat og til den aktive komponenten tenofovirdifosfat.

Absorpsjon

Etter peroral administrering av tenofovirdisoprosil til HIV-infiserte pasienter absorberes tenofovirdisoprosil raskt og omdannes til tenofovir. Administrering av flere doser tenofovirdisoprosil under et måltid til HIV-infiserte pasienter resulterte i gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} , AUC, og C_{min} verdier på hhv. 326 (36,6 %) ng/ml, 3324 (41,2 %) ng·time/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimum tenofovirkonsentrasjoner ble observert i serum i løpet av en time etter dosering hos fastende pasienter og i løpet av to timer hvis tatt sammen med mat. Den perorale biotilgjengeligheten av tenofovir fra tenofovirdisoprosil hos fastende pasienter var omtrent 25 %. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et måltid med høyt fettinnhold økte den perorale biotilgjengeligheten, med en økning i AUC for tenofovir omtrent 40 % og C_{max} på omtrent 14 %. Etter første dose med tenofovirdisoprosil hos pasienter som hadde spist, varierte median C_{max} i serum fra 213 til 375 ng/ml. Administrering av tenofovirdisoprosil sammen med et lett måltid hadde imidlertid ingen signifikant effekt på farmakokinetikken til tenofovir.

Distribusjon

Etter intravenøs administrering ble tenofovirs distribusjonsvolum ved steady state, estimert til å være omtrent 800 ml/kg. Etter peroral administrering av tenofovirdisoprosil fordeles tenofovir til de fleste vevstyper, med høyeste konsentrasjoner i nyrene, leveren og tarminnholdet (prekliniske studier). *In vitro* proteinbinding av

tenofovir til plasma eller serumprotein var mindre enn henholdsvis 0,7 og 7,2 %, over tenofovirkonsentrasjonsområdet 0,01 til 25 mikrog/ml.

Biotransformasjon

In vitro studier har vist at verken tenofovirdisoprosil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymene. Det er dessuten vist at ved konsentrasjoner som var betydelig høyere (rundt 300 ganger) enn de som ble observert *in vivo*, hemmet ikke tenofovir *in vitro* legemiddelmetabolisme mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene involvert i legemiddelbiotransformasjon (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoprosil ved en konsentrasjon på 100 mikromol/l hadde ingen effekt på noen av CYP450-isoformene, unntatt CYP1A1/2, der en liten (6 %), men statistisk signifikant reduksjon i metabolismen av CYP1A1/2-substrat ble observert. På bakgrunn av disse dataene er det usannsynlig at klinisk signifikante interaksjoner med tenofovirdisoprosil og legemidler metabolisert av CYP450 vil forekomme.

Eliminasjon

Tenofovir utskilles primært via nyrene, både via filtrering og et aktivt tubulært transportsystem med omtrent 70-80 % av dosen utskilt uendret i urinen etter intravenøs administrering. Samlet clearance er estimert til å være omtrent 230 ml/time/kg (omtrent 300 ml/min). Clearance via nyrene er estimert til å være omtrent 160 ml/time/kg (omtrent 210 ml/min), som er mer enn den glomerulære filtrasjonsraten. Dette indikerer at aktiv tubulær utskilling er en viktig del av eliminasjonen av tenofovir. Etter peroral administrering er den terminale halveringstiden for tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

Studier har påvist at signalveien til aktiv tubulær utskilling av tenofovir er inngående strøm til proksimale tubulære celler ved den renale transportøren, human organic anion transporters (hOAT) 1 og 3, og utgående strøm til urinen ved "multidrug resistant protein" 4 (MRP 4).

Linearitet/ikke-linearitet

Farmakokinetikken til tenofovir uavhengig av dosen med tenofovirdisoprosil over doseområdet 75 til 600 mg, og var ikke påvirket av gjentatt dosering på noe dosenivå.

Alder

Farmakokinetikkstudier er ikke utført hos eldre (over 65 år).

Kjønn

Begrensede data om farmakokinetikken til tenofovir hos kvinner indikerer ingen store effekter på kjønn.

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrisk populasjon

HIV-1: Farmakokinetikken til tenofovir ved steady state ble evaluert hos 8 HIV-1-infiserte ungdommer (i alderen 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg. Gjennomsnittlig ($\pm$ SD) C_{max} og AUC_{tau} er hhv. $0,38 \pm 0,13$ mikrog/ml og $3,39 \pm 1,22$ mikrog·time/ml. Oppnådd tenofovireksponering hos ungdommer som fikk daglige perorale doser med tenofovirdisoprosil 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofovirdisoprosil 245 mg én gang daglig.

Kronisk hepatitt B: Steady state tenofovireksponering hos HBV-infiserte ungdommer (i alderen 12 til < 18 år) som fikk en daglig peroral dose med tenofovirdisoprosil 245 mg var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk én dose tenofovirdisoprosil 245 mg én gang daglig.

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år som fikk en oral døgndose med tenofovirdisoprosil på 6,5 mg/kg kroppsvekt (tabletter eller granulat) opptil en maksimaldose på 245 mg var den samme som eksponeringer oppnådd hos HIV-1-infiserte pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år som fikk en dose tenofovirdisoprosil 6,5 mg/kg opptil en maksimaldose med tenofovirdisoprosil på 245 mg én gang daglig.

Farmakokinetikkstudier er ikke utført med 245 mg tabletter med tenofovirdisoproksil hos barn under 12 år eller barn med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske parameterne til tenofovir ble fastsatt etter administrasjon av en enkelt dose tenofovirdisoproksil 245 mg til 40 ikke-HIV-, ikke-HBV-infiserte, voksne pasienter med varierende grad av nedsatt nyrefunksjon definert i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved utgangspunktet (normal nyrefunksjon når CrCl > 80 ml/min; lett nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2185 (12 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3064 (30 %) ng·time/ml, 6009 (42 %) ng·time/ml og 15 985 (45 %) ng·time/ml hos pasienter med hhv. mildt, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doseringsanbefalingene for pasienter med nedsatt nyrefunksjon, med økte doseringsintervaller, forventes å gi høyere maksimale plasmakonsentrasjoner og lavere C_{min} -nivåer hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. De kliniske implikasjonene av dette er ikke kjente.

Hos pasienter med nyresykdom i siste stadium (*End Stage Renal Disease, ESRD*) (CrCl < 10 ml/min) som trenger hemodialyse, økte tenofovirkonsentrasjonen mellom dialyser betydelig i løpet av 48 timer, og gav en gjennomsnittlig C_{max} på 1032 ng/ml og en gjennomsnittlig AUC_{0-48h} på 42 857 ng·time/ml.

Det anbefales at doseringsintervallet for tenofovirdisoproksil 245 mg modifiseres hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller pasienter som allerede har ESRD og trenger dialyse (se pkt. 4.2).

Farmakokinetikken til tenofovir hos ikke-hemodialysepasienter med kreatininclearance < 10 ml/min og pasienter med ESRD behandlet med peritoneal eller andre former for dialyse, er ikke studert.

Farmakokinetikken til tenofovir hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon er ikke studert. Ingen data er tilgjengelig for doseringsanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

En enkelt 245 mg dose tenofovirdisoproksil ble administrert til ikke-HIV-, ikke-HBV-infiserte, voksne pasienter med varierende grad av nedsatt leverfunksjon definert i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikasjonen. Farmakokinetikken til tenofovir ble ikke vesentlig endret hos forsøkspersoner med nedsatt leverfunksjon, noe som tyder på at det ikke kreves justering av dosen hos disse personene. Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) tenofovir C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ verdier var hhv.

223 (34,8 %) ng/ml og 2050 (50,8 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenliknet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2310 (43,5 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2740 (44,0 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Intracellulær farmakokinetikk

I ikke-prolifererende mononukleære celler i perifert blod (PBMCs) fra mennesker ble halveringstiden til tenofovirdifosfat funnet å være omtrent 50 timer, mens halveringstiden til fytohemagglutinin-stimulerte PBMCs ble funnet å være omtrent 10 timer.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Prekliniske studier av sikkerhetsfarmakologi indikerer ingen spesiell fare for mennesker. Funn i toksisitetstester ved gjentatt dosering til rotter, hunder og aper ved eksponeringsnivåer høyere enn eller tilsvarende kliniske eksponeringsnivåer og av mulig klinisk betydning inkluderer nyre- og bentoksitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert benmineralitet (BMD) (rotter og hunder). Bentoksitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer på ≥ 5 ganger eksponeringen hos pediatriske eller voksne pasienter; bentoksitet oppstod hos unge infiserte aper ved svært høye eksponeringer etter subkutan dosering (≥ 40 ganger eksponeringen hos pasienter). Funn ved studier av rotter og aper antydte at det var en stoffrelatert reduksjon i tarmabsorpsjonen

av fosfat med potensiell sekundær reduksjon i BMD.

Gentoksisitetsstudier viste positive resultater i in vitro-testing av lymfomer hos mus, usikre resultater for en av stammene som ble brukt i Ames-testen, og svakt positive resultater i en UDS-test av primære leverceller fra rotte. Resultatene var imidlertid negative i en in vivo-testing av benmargmikronukleus hos mus.

Perorale karsinogenitetsstudier hos rotter og mus viste bare lav forekomst av duodenale tumorer ved en ekstremt høy dose hos mus. Det er usannsynlig at disse tumorene har relevans for mennesker.

Studier av reproduksjonstoksisitet hos rotter og kaniner viste ingen effekt på parings-, fertilitets-, drektighets- eller fosterparametere. Tenofovirdisoproksil reduserte imidlertid overlevelsesindeks og vekt til avkom i peri-postnatale toksisitetsstudier ved doser som var maternalt toksiske.

Virkestoffet tenofovirdisoproksil og dets viktigste metabolitter er ikke nedbrytbare i miljøet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpesoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Laktosemonohydrat

Pregelatinisert maisstivelse

Krysspovidon (type B)

Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Hypromellose

Titandioksid (E171)

Makrogol 400

Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

Boks: Brukes innen 30 dager etter første åpning.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser.

6.5 Emballasje (type og innhold)

OPA-Al-PVC/Al endoseblisterpakninger.

Pakningsstørrelser: 30 x 1, 60 x 1 og 90 x 1 filmdrasjerte tabletter.

Hvit ugjennomsiktig HDPE boks med et hvit ugjennomsiktig barnesikret lokk av polypropylen. Boksen inneholder tørkemiddel av silikagel og rensed rayon.

Pakningsstørrelser: 30, 60 (2 x 30) og 90 (3 x 30) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Sandoz A/S
Edvard Thomsens Vej 14
2300 København S
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

15-10898

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 24. januar 2017
Dato for siste fornyelse: 29.11.2021

10. OPPDATERINGSDATO

08.09.2023