

1. LEGEMIDLETS NAVN

Tenofovir disoproxil Teva 245 mg filmdrasjerte tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 245 mg tenofovirdisoproksil (som fumarat).

Hjelpestoff med kjent effekt: Hver tablett inneholder 50 mg laktosemonohydrat.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt.6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett, filmdrasjert.

Lys blå til blå, filmdrasjert modifisert kapselformet tablett, 17 mm lang og 7,5 mm bred, merket med "93" på den ene siden og "7104" på den andre siden.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Hiv-1-infeksjon

Tenofovir disoproxil Teva er indisert i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler til behandling av hiv-1-infiserte voksne pasienter.

Hos voksne er nytten av tenofovirdisoproksil ved hiv-1-infeksjon basert på resultatene fra én studie med behandlingsnaive pasienter, inkludert pasienter med en høy virusmengde (> 100 000 kopier/ml) og studier hvor tenofovirdisoproksil ble gitt i tillegg til stabil bakgrunnsbehandling (hovedsakelig trippelbehandling) hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale midler som opplevde tidlig virologisk svikt (< 10 000 kopier/ml, hvor hoveddelen av pasientene hadde < 5000 kopier/ml).

Tenofovir disoproxil Teva er også indisert til behandling av hiv-1-infiserte ungdommer i alderen 12 til < 18 år, med NRTI-resistens eller toksisitet som hindrer bruk av førstelinjeparater.

Valg av tenofovirdisoproksil til behandling av pasienter med hiv-1-infeksjon som tidligere har brukt antiretrovirale midler, må baseres på individuell viral resistenstesting og/eller behandlingshistorikk til pasientene.

Hepatitt B-infeksjon

Tenofovir disoproxil Teva er indisert til behandling av kronisk hepatitt B hos voksne med:

- kompensert leversykdom med tegn på aktiv virusreplikasjon, vedvarende forhøyede serumalaninaminotransferase-nivåer (ALAT) og histologiske tegn på aktiv inflammasjon og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
- tegn på lamivudinresistent hepatitt B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1).
- dekompensert leversykdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Tenofovir disoproxil Teva er indisert til behandling av kronisk hepatitt B hos ungdom i alderen 12 til < 18 år med:

- kompensert leversykdom med tegn på aktiv immunsykdom, dvs. aktiv virusreplikasjon og vedvarende forhøyede ALAT-nivåer i serum eller histologisk påviste moderat til alvorlig inflammasjon og/eller fibrose. Med hensyn til beslutningen om å behandle 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 av tenofovirdisoproksil til behandling av hiv eller til behandling av kronisk hepatitt B er 245 mg (én tablett) én gang daglig oralt, sammen med mat.

Tenofovirdisoproksil er også tilgjengelig som 33 mg/g granulat til behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos voksne eller ungdom som ikke kan ta legemidlet i fast form.

Beslutningen om å behandle pediatriske pasienter (ungdom) bør basere seg på en nøye vurdering av individuelle pasientbehov og med referanse til nåværende retningslinjer for behandling av pediatriske pasienter, inkludert verdien av histologisk informasjon ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppresjon ved vedvarende behandling må veies opp mot risikoene ved forlenget behandling, inkludert utvikling av resistent hepatitt B-virus og usikkerhetene i forbindelse med langsiktig påvirkning på ben og renal toksisitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøyet i minst 6 måneder før behandling av pediatriske pasienter med dekompensert leversykdom som skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitt B; og i minst 12 måneder hos pasienter med HBeAg-negativ sykdom.

Behandlingsvarighet hos voksne og pediatriske pasienter (ungdom) med kronisk hepatitt B

Optimal varighet av behandlingen er ukjent. Seponering av behandlingen kan vurderes som følger:

- Hos HBeAg-positiv pasienter uten cirrhose bør behandlingen administreres i minst 12 måneder etter at HBe-serokonvertering (HBeAg-tap og HBV DNA-tap med anti-HBe-konstatering i to påfølgende serumprøver med minst 3-6 måneders mellomrom) er bekreftet, eller frem til HBs-serokonvertering eller tap av effekt (se pkt. 4.4). Nivåene av serum-ALAT og HBV DNA 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-serokonvertering eller tap av effekt. Seponering av behandlingen kan også vurderes etter at stabil virologisk suppresjon 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 oppdages. Ved forlenget behandling i mer enn 2 år anbefales regelmessig revurdering for å være sikker på at fortsatt behandling er egnet for pasienten.

Hos voksne pasienter med dekompensert leversykdom eller cirrhose anbefales det ikke å seponere behandlingen.

Pediatrisk populasjon

Tenofovirdisoproksil fås også som granulat for behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 2 til < 12 år og som redusert tablettstyrke til behandling av hiv-1-infeksjon og kronisk hepatitt B hos pediatriske pasienter i alderen 6 til < 12 år (se pkt. 5.1). Se

preparatomtalen for tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulat og 123 mg, 163 mg og 204 mg filmdrasjerte tabletter.

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

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

Spesielle populasjoner

Eldre

Det finnes ingen tilgjengelige data vedrørende sikkerhet og effekt hos pasienter over 65 år (se pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Tenofovir elimineres ved utskilling i nyrene, og eksponeringen for tenofovir øker betydelig hos pasienter med nyresvikt (se pkt. 5.2).

Voksne

Det er begrensede data på sikkerhet og effekt av tenofovirdisoproksil hos voksne pasienter med moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 50 ml/min), og langtids sikkerhetsdata har ikke blitt evaluert ved lett nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance 50-80 ml/min).

Tenofovir disoproksil bør derfor kun brukes hos voksne pasienter med nyresvikt dersom den potensielle nytten av behandlingen er større enn potensiell risiko. Administrering av tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulat for å gi en redusert dose av tenofovirdisoproksil anbefales hos voksne pasienter med kreatininclearance < 50 ml/min, inkludert hemodialysepasienter. Se preparatomtalen for tenofovirdisoproksil 33 mg/g granulat.

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 granulatformuleringen av tenofovirdisoproksil, kan forlengede doseringsintervaller ved bruk av filmdrasjerte tabletter på 245 mg brukes. 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 terminal nyresykdom som krever hemodialyse. Dette har imidlertid ikke blitt bekreftet i kliniske studier. Klinisk respons på behandlingen og nyrefunksjon må derfor 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 granulatformuleringen av tenofovirdisoproksil og uten tilgjengelig alternativ behandling, kan forlengede doseringsintervaller ved bruk av filmdrasjerte tabletter på 245 mg brukes på følgende måte:

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

Hemodialysepasienter: 245mg tenofovirdisoproksil kan administreres hver 7. dag etter fullført hemodialysebehandling*.

Disse justeringene av doseringsintervall har ikke blitt bekreftet i kliniske studier. Simuleringer antyder at forlenget doseintervall ved bruk av tenofovirdisoproksil ikke er optimalt og kan resultere i økt toksisitet og mulig inadekvat respons. Klinisk respons på behandlingen og nyrefunksjon må derfor overvåkes nøye hos disse pasientene (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 doseanbefalinger foreligger for pasienter med kreatininclearance under 10 ml/min som ikke får hemodialysebehandling.

Pediatrik populasjon

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

Svekket leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med svekket leverfunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis tenofovirdisoproksil seponeres hos pasienter som samtidig er infisert med kronisk hepatitt B med eller uten samtidig hiv-infeksjon, må disse pasientene overvåkes nøye vedrørende tegn på forverring av hepatitt (se pkt. 4.4).

Administrasjonsmåte

Tenofovir disoproksil Teva tabletter skal tas oralt én gang daglig, sammen med mat.

En granulatformulering av tenofovirdisoproksil er tilgjengelig for pasienter som har problemer med å svelge tabletter. I ekstraordinære tilfeller kan imidlertid tenofovirdisoproksil administreres etter at tablettene er oppløst i minst 100 ml vann, appelsinjuice eller druejuice.

4.3 Kontraindikasjoner

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Generelt

Testing av hiv-antistoffer bør tilbys til alle HBV-infiserte pasienter før oppstart av behandling med tenofovirdisoproksil (se nedenfor *Samtidig infeksjon med hiv-1 og hepatitt B*).

Hepatitt B

Pasientene må opplyses om at behandling med tenofovirdisoproksil ikke har vist seg å redusere risikoen for overføring av HBV til andre gjennom seksuell kontakt eller blodsmitte.

Tilstrekkelige forsiktighetsregler må fortsatt benyttes.

Samtidig administrering av andre legemidler

- Tenofovir disoproksil Teva må ikke administreres samtidig med andre legemidler som inneholder tenofovirdisoproksil eller tenofoviralafenamid.
- Tenofovirdisoproksil må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.
- Samtidig administrering 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 tenofoviridisoprosil er blitt kombinert med lamivudin og abakavir eller med lamivudin og didanosin når det er blitt gitt én gang daglig.

Nyre- og benefekter hos den voksne populasjonen

Nyreeffekter

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

Nyreovervåking

Det anbefales at kreatininclearance beregnes hos alle pasienter før behandling med tenofoviridisoprosil 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 bekreftet å være $< 1,5$ mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er redusert til < 50 ml/min hos en voksen pasient som får tenofoviridisoprosil, bør det foretas en ny kontroll av nyrefunksjonen innen én uke, herunder målinger av glukose- og kaliumkonsentrasjonen i blodet og konsentrasjonen av glukose i urinen (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Vurdering om behandlingen med tenofoviridisoprosil skal endres bør også gjøres hos voksne pasienter med kreatininclearance redusert til < 50 ml/min eller reduksjon i serumfosfat til $< 1,0$ mg/dl (0,32 mmol/l). Behandlingsavbrudd for tenofoviridisoprosil 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 tenofoviridisoprosil bør unngås sammen med eller etter nylig bruk av nyretoksiske legemidler (f.eks. aminoglykosider, amfotericin B, foskarnet, ganciklovir, pentamidin, vankomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis det ikke er mulig å unngå samtidig bruk av tenofoviridisoprosil og nyretoksiske midler, bør nyrefunksjonen overvåkes ukentlig.

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

Det er rapportert høyere risiko for nedsatt nyrefunksjon hos pasienter som får tenofoviridisoprosil i kombinasjon med en cobicistat- 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 tenofoviridisoprosil med en boostret proteasehemmer (proteasehemmer + booster) vurderes nøye.

Tenofoviridisoprosil har ikke blitt klinisk evaluert hos pasienter som tar legemidler som utskilles via den samme renale eliminasjonsveien, herunder transportproteiner som human organisk aniontransportør (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 via den samme renale eliminasjonsveien, 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 via den samme renale eliminasjonsveien, ikke anbefalt. Hvis slik bruk ikke kan unngås, bør imidlertid nyrefunksjonen overvåkes ukentlig (se pkt. 4.5).

Nedsatt nyrefunksjon

Sikkerhet av tenofoviridisoprosil med hensyn på nyrene er bare studert i svært begrenset grad hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 80 ml/min).

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

Det finnes begrensede data på sikkerhet og effekt av tenofovirdisoprosil hos pasienter med svekket nyrefunksjon. Tenofovirdisoprosil bør derfor kun bli brukt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon dersom den potensielle nytten av behandlingen er større enn potensiell risiko. Tenofovirdisoprosil anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min) og hos pasienter som krever hemodialyse. Hvis ingen alternativ behandling er tilgjengelig, må doseintervallet justeres og nyrefunksjon 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).

Redusert benmineralitet (BMD) er observert med tenofovirdisoprosil i randomiserte kontrollerte kliniske studier som varte i opptil 144 uker hos hiv- eller HBV-infiserte pasienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse reduksjonene i BMD ble generelt bedre etter seponering av behandlingen.

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 eller med en historikk med benfrakturer.

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

Nyre- og beneffekter hos den pediatrike populasjonen

Det er usikkerhet forbundet med langtidseffekten på ben og renal toksisitet. I tillegg kan ikke reversibiliteten av renal toksisitet bestemmes med sikkerhet. Derfor anbefales en tverrfaglig tilnærming slik at balansen mellom nytte og risiko 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

Det anbefales at nyrefunksjon (kreatininclearance og serumfosfat) kontrolleres hos alle pasienter før behandling med tenofovirdisoprosil igangsettes, og at den også overvåkes under behandlingen, som for voksne (se over).

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 én 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 før vurdering om avbrudd i behandlingen med tenofovirdisoprosil. Behandlingsavbrudd for 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 hos voksne (se over).

Nedsatt nyrefunksjon

Bruk av tenofoviridisoprosil er ikke anbefalt hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt.4.2). Tenofoviridisoprosil skal ikke igangsettes hos pediatriske pasienter med nedsatt nyrefunksjon, og skal seponeres hos pediatriske pasienter som utvikler nedsatt nyrefunksjon under behandling med tenofoviridisoprosil.

Beneffekter

Tenofoviridisoprosil kan forårsake reduksjon av BMD. Effektene av tenofoviridisoprosil-assosierte endringer i BMD på helse 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 vedrørende sikkerhet og effekt er svært begrenset hos levertransplanterte pasienter.

Det finnes begrensede data vedrørende sikkerhet og effekt av tenofoviridisoprosil 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 alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Hepatobiliære og renale parametere skal derfor overvåkes nøye i denne pasientpopulasjonen.

Forverring av hepatitt

Oppblussing under behandling: Spontan forverring av kronisk hepatitt B er relativt vanlig og karakterisert ved en kortvarig økning i serum-ALAT. Etter at 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 behandling: Det er også rapportert akutt forverring av hepatitt hos pasienter som har seponert behandling av hepatitt B. Forverringer etter behandling er vanligvis assosiert med økning av HBV DNA, og de fleste tilfeller synes å være selvbegrensende. Det er likevel 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 mot 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 ingen tilgjengelige data vedrørende effekt 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 tenofoviridisoprosil bare brukes som del av et egnet antiretroviralt kombinasjonsregime hos pasienter som samtidig er infisert med hiv/HBV. Pasienter som tidligere har hatt leverdysfunksjon, inkludert 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. Likevel må man være klar over at en økning i ALAT kan være del av HBV-clearance under 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 med tenofovirdisoproksil, gitt i forbindelse med en boostret 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 tenofovirdisoproksil og en forsterket hiv-proteasehemmer, bør overvåkes for bivirkninger relatert til tenofovirdisoproksil.

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 sykdomskontroll 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 postnatalt for nukleosidanaloger. Dette har hovedsakelig vært relatert til regimer som inneholder zidovudin. De viktigste bivirkningene som er rapportert, er hematologiske forstyrrelser (anemi, nøyropeni) 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 forverring av symptomer. Slike reaksjoner har særlig vært sett i løpet av de første ukene eller månedene etter oppstart av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, 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, særlig hos pasienter med fremskreden hiv-sykdom og/eller langtidseksponering overfor CART. Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever verkende ledd og leddsmerter, leddstivhet eller bevegelingsproblemer.

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.

Hjelpestoffer

Laktose

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

Natrium

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som “natriumfritt”.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

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

Samtidig bruk er ikke anbefalt

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

Tenofovirdisoproksil må ikke administreres samtidig med adefovirdipivoksil.

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

Legemidler som elimineres via nyrene: Ettersom tenofovir primært elimineres via nyrene, kan samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og legemidler som reduserer nyrefunksjonen eller konkurrerer om aktiv tubulær utskilling via transportproteinene hOAT1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. 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, foskarnet, 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		

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
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 potencere bivirkningene 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 PK parametre av lopinavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 32 % C _{max} : ↔ C _{min} : ↑ 51 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere 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 PK parametre av darunavir/ritonavir. Tenofovir: AUC: ↑ 22 % C _{min} : ↑ 37 %	Justering av dosen anbefales ikke. Økt eksponering for tenofovir kan potencere bivirkningene av tenofovir, inklusive nyrelidelser. Nyrefunksjonen skal overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
NRTIs		
Didanosin	Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og didanosin fører til en 40-60 % økning i systemisk eksponering for didanosin.	Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4). - Økt systemisk eksponering for didanosin kan øke didanosinrelaterte bivirkninger. Det er rapportert sjeldne tilfeller av pankreatitt og laktacidose, noen ganger dødelig. Samtidig administrering av tenofovirdisoproksil og didanosin i doser på 400 mg daglig har vært assosiert med en signifikant reduksjon i CD4 celledelling, muligens på grunn av en intracellulær interaksjon som øker mengden av fosforylert (dvs. aktiv) didanosin. En redusert dose på 250 mg didanosin administrert samtidig med tenofovirdisoproksil har vært assosiert med rapporter om høy forekomst av virologisk svikt. Dette gjelder for flere testede kombinasjoner til behandling av

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 tenofoviridisoprosil
		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	<p>Ledipasvir: AUC: ↑ 96% C_{min}: ↑ 118% C_{max}: ↑ 68%</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 42%</p> <p>Atazanavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 63%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 45%</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p>	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 til tenofoviridisoprosil, når brukt 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).

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
	Tenofovir: AUC: ↔ C _{max} : ↑ 47% C _{min} : ↑ 47%	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/Ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/Tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.) ¹	Ledipasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Sofosbuvir: AUC: ↓ 27% C _{max} : ↓ 37% GS-331007 ² : 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 tenofovirdisoproksil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten til tenofovirdisoproksil, når brukt 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/Tenofovirdisoproksil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	Ledipasvir: AUC: ↓ 34% C _{max} : ↓ 34% C _{min} : ↓ 34% Sofosbuvir: AUC: ↔ C _{max} : ↔ GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Efavirenz: AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproksil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

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 tenofoviridisoprosil
	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 98% C_{max}: ↑ 79% C_{min}: ↑ 163%</p>	
Ledipasvir/Sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↔ C_{min}: ↑ 91%</p>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + dolutegravir (50 mg q.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007² AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ledipasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Dolutegravir AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔</p>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).

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 tenofoviridisoprosil
	C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Tenofovir: AUC: ↑ 65% C _{max} : ↑ 61% C _{min} : ↑ 115 %	
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-331007 ² : 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 av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og 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/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	Sofosbuvir: AUC: ↓28% C _{max} : ↓ 38% GS-331007 ² : AUC: ↔ C _{max} : ↔ C _{min} : ↔ Velpatasvir: AUC: ↔ C _{max} : ↓ 24%	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker

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
	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 55% C_{min}: ↑ 52%</p>	<p>(f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>
<p>Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + lopinavir/ritonavir (800 mg/200 mg q.d.) + emtricitabin/tenofovirdisoproksil (200 mg/245 mg q.d.)</p>	<p>Sofosbuvir: AUC: ↓ 29 % C_{max}: ↓ 41 %</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30 % C_{min}: ↑ 63 %</p> <p>Lopinavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Ritonavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir:</p>	<p>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 av tenofovirdisoproksil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>

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 tenofoviridisoprosil
	AUC: ↔ C _{max} : ↑ 42 % C _{min} : ↔	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + raltegravir (400 mg b.i.d.) + emtricitabin/tenofoviridisoprosil (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 av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (se pkt. 4.4).
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (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} : ↔	Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir og efavirenz er forventet å redusere plasmakonsentrasjonene av velpatasvir. Samtidig administrering av sofosbuvir/velpatasvir med regimer som inneholder efavirenz anbefales ikke.

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 tenofoviridisoprosil
	<p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 81 % C_{max}: ↑ 77 % C_{min}: ↑ 121 %</p>	
Sofosbuvir/velpatasvir (400 mg/100 mg q.d.) + emtricitabin/rilpivirin/tenofoviridisoprosil (200 mg/25 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Rilpivirin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 40% C_{max}: ↑ 44% C_{min}: ↑ 84%</p>	Ingen dosejustering er anbefalt. Økt eksponering av tenofovir kan potensere bivirkninger forbundet med tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Nyrefunksjonen bør overvåkes nøye (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/tenofoviridisoprosil (200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 30% C_{min}: N/A</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: N/A</p> <p>Velpatasvir: AUC: ↔ C_{max}: ↔</p>	Økte plasmakonsentrasjoner av tenofovir som følge av samtidig administrering av tenofoviridisoprosil, sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og darunavir/ritonavir kan øke bivirkningene relatert til tenofoviridisoprosil, inkludert nyresykdommer. Sikkerheten av tenofoviridisoprosil sammen med sofosbuvir/velpatasvir/voksilaprevir og en farmakokinetisk

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 tenofoviridisoprosil
	<p>C_{min}: ↔</p> <p>Voksilaprevir: AUC: ↑ 143% C_{max}: ↑ 72% C_{min}: ↑ 300%</p> <p>Darunavir: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↓ 34%</p> <p>Ritonavir: AUC: ↑ 45% C_{max}: ↑ 60% C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↑ 39% C_{max}: ↑ 48% C_{min}: ↑ 47%</p>	<p>forsterker (f.eks. ritonavir og kobicistat) er ikke fastslått.</p> <p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og med hyppig overvåking av nyrene (se pkt. 4.4).</p>
Sofosbuvir (400 mg q.d.) + Efavirenz/emtricitabin/tenofoviridisoprosil (600 mg/200 mg/245 mg q.d.)	<p>Sofosbuvir: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 19%</p> <p>GS-331007²: AUC: ↔ C_{max}: ↓ 23%</p> <p>Efavirenz: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Emtricitabin: AUC: ↔ C_{max}: ↔ C_{min}: ↔</p> <p>Tenofovir: AUC: ↔ C_{max}: ↑ 25% C_{min}: ↔</p>	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 Denne studien ble gjennomført med ytterligere 100 mg voksilaprevir for å oppnå voksilaprevireksponeringer som forventes 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, sakonavir (gitt med en boosterdose ritonavir), metadon, ribavirin, rifampicin, takrolimus, eller hormonantikonsepsjonsmiddelet 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 mer 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.

I litteraturen har eksponering for tenofoviridisoprosil i tredje trimester av svangerskapet vist seg å redusere risikoen for HBV-overføring fra mor til spedbarn, hvis tenofoviridisoprosil gis til mødre, i tillegg til hepatitt B-immunglobulin og hepatitt-B vaksine til spedbarn.

I tre kontrollerte kliniske studier fikk totalt 327 gravide kvinner med kronisk HBV-infeksjon administrert tenofoviridisoprosil (245 mg) én gang daglig fra graviditetsuke 28 til 32 og frem til 1 til 2 måneder etter fødsel. Kvinnene og deres spedbarn ble fulgt opp i opptil 12 måneder etter fødselen. Det har ikke kommet noen sikkerhetssignaler 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 tenofoviridisoprosil, kan amme.

For å unngå overførsel av hiv til spedbarnet, anbefales det at kvinner med hiv ikke ammer.

Fertilitet

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

4.8 Bivirkninger

Oppsummering av sikkerhetsprofilen

Hiv-1 og hepatitt B: Hos pasienter som får tenofoviridisoprosil 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 hos pasienter som får Tenofovir disoproxil Teva (se pkt.4.4).

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

Hepatitt B: Omtrent en fjerdedel av pasientene kan forvente å oppleve bivirkninger som en følge av behandling med tenofoviridisoprosil, disse reaksjonene er vanligvis milde. I kliniske studier med HBV-infiserte pasienter var kvalme den mest vanlige bivirkningen av tenofoviridisoprosil (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 tenofoviridisoprosil er basert på sikkerhetsdata fra kliniske studier og erfaringer etter markedsføring. Alle bivirkninger presenteres i tabell 2.

Kliniske hiv-1 studier: Vurderingen av bivirkninger fra kliniske hiv-1 studiedata er basert på erfaringer fra to studier. I den ene studien fikk 653 tidligere behandlede pasienter behandling med tenofoviridisoprosil (n=443) eller placebo (n=210) i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler i 24 uker. Den andre var en dobbeltblindet, sammenlignende kontrollert studie der 600 behandlingsnaive pasienter fikk behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg (n=299) eller stavudin (n=301) i kombinasjon med lamivudin og efavirenz i 144 uker.

Kliniske hepatitt B studier: Vurderingen av bivirkninger fra kliniske HBV studiedata er hovedsaklig basert på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende kontrollerte studier, der 641 voksne pasienter med kronisk hepatitt B og kompensert leversykdom fikk behandling med tenofoviridisoprosil 245 mg daglig (n= 426) eller adefovirdipivoksil 10 mg daglig (n=215) i 48 uker. Bivirkningene som ble sett ved fortsatt behandling i 384 uker var samsvarende med sikkerhetsprofilen til tenofoviridisoprosil. 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 dobbeltblindet, aktivt kontrollert studie (GS-US-174-0108) der pasienter ble behandlet med tenofoviridisoprosil (n=45) eller emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil (n=45) eller entecavir (n=22) i 48 uker.

I tenofoviridisoprosilgruppen seponerte 7 % av pasientene behandlingen på grunn av en bivirkning. Ni (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 kombinert arm med tenofovir og entecavirarmen. Etter 168 uker opplevde 16 % (7/45) av tenofoviridisoprosilgruppen, 4 % (2/45) av emtricitabin- pluss tenofoviridisoprosilgruppen og 14 % (3/22) av entecavirgruppen tolerabilitetssvikt. Tretten (13) % (6/45) av tenofoviridisoprosilgruppen, 13 % (6/45) av emtricitabin- pluss 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- pluss tenofoviridisoprosilgruppen og 14 % (3/22) i entecavirgruppen. Raten av hepatocellulært karsinom var 18 % (8/45) i tenofoviridisoprosilgruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin- pluss 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, dobbeltblindet 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 organklasser 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: 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:	abdominale smerter, 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>	
Vanlige:	reduert benmineralitet ³
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:	kronisk utmattelse (fatigue)

¹ Denne bivirkningen kan oppstå som følge av proksimal renal tubulopati. Den anses ikke for å være kausalt forbundet med tenofoviridisoproksil 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 tenofoviridisoproksil. Frekvenskategorien ble estimert fra en statistisk beregning basert på det totale antallet pasienter eksponert for tenofoviridisoproksil i randomiserte kontrollerte kliniske studier og det utvidete tilgangsprogrammet (n=7319).

³ Frekvensen av denne bivirkningen ble estimert basert på sikkerhetsdata fra ulike kliniske studier med TDF hos HBV-infiserte pasienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Hiv-1 og hepatitt B:

Nedsatt nyrefunksjon: Ettersom tenofoviridisoproksil kan forårsake nyreskader, anbefales overvåkning av nyrefunksjonen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Oppsummering av sikkerhetsprofilen*). Proksimal renal tubulopati opphørte eller bedret seg vanligvis etter seponering av tenofoviridisoproksil. Men hos noen pasienter ble ikke nedgangen i kreatininclearance gjenopprettet helt på tross av seponering av tenofoviridisoproksil. 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 gjenopprettelse av nyrefunksjonen på tross av seponering av tenofoviridisoproksil (se pkt. 4.4).

Laktatacidose

Tilfeller av laktatacidose er rapportert med tenofoviridisoproksil alene eller i kombinasjon med andre antiretrovirale midler. Pasienter med predisponerende faktorer som pasienter med dekompensert leversykdom, eller pasienter som samtidig får legemidler som er kjent for å indusere laktatacidose, har økt risiko for å oppleve alvorlig laktatacidose under tenofoviridisoproksilbehandling, inkludert dødelige utfall.

Hiv-1:

Metabolske parametre:

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Immunt reaktiveringssyndrom: Hos hiv-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved oppstart av 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 tenofoviridisoproksil. 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).

Pediatrik populasjon

Hiv-1

Vurderingen av bivirkninger er basert på to randomisert studier (studiene 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 tenofoviridisoprosil (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 tenofoviridisoprosil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier med tenofoviridisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 *Oppsummering av bivirkninger i tabellform* og 5.1).

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatriske pasienter. Hos hiv-1-infisert ungdom var BMD Z-score hos pasienter som fikk tenofoviridisoprosil lavere enn hos pasienter som fikk placebo. Hos hiv-1-infiserte barn ble BMD Z-score hos pasienter som byttet til tenofoviridisoprosil 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 tenofoviridisoprosil (median eksponering for tenofoviridisoprosil 331 uker) studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofoviridisoprosil. Syv pasienter hadde estimerte verdier for glomerulær filtrasjonsrate (GFR) på mellom 70 og 90 ml/min/1,73 m². Av disse opplevde tre pasienter en klinisk relevant nedgang i estimert GFR, som ble forbedret etter seponering av tenofoviridisoprosil.

Kronisk hepatitt B

Vurderingen av bivirkninger er basert på en randomisert studie (studie GS-US-174-0115) hos 106 pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitt B, som fikk behandling med tenofoviridisoprosil 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) som fikk behandling med tenofoviridisoprosil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uker. Bivirkningene som ble observert hos pediatriske pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoprosil, var samsvarende med de som ble observert i kliniske studier av tenofoviridisoprosil hos voksne (se pkt. 4.8 *Tabulert oppsummering av bivirkninger* og 5.1).

Reduksjon av BMD er observert hos HBV-infiserte pediatriske pasienter fra 2 til < 18 år.. BMD Z-score hos pasienter som fikk tenofoviridisoprosil var lavere enn hos pasienter som fikk placebo (se pkt.4.4 og 5.1).

Andre spesielle populasjoner

Eldre

Tenofoviridisoprosil 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 tenofoviridisoprosil (se pkt. 4.4).

Pasienter med nedsatt nyrefunksjon:

Ettersom tenofoviridisoprosil kan føre til renal toksisitet, anbefales nøye overvåkning av nyrefunksjonen hos voksne pasienter med nedsatt nyrefunksjon som behandles med Tenofovir disoproxil Teva (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Bruk av tenofoviridisoprosil er ikke anbefalt hos pediatriske 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 Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.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 etter behov.

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

Tenofovirdisoproksilfumarat er fumaratsaltet av prodrugten tenofovirdisoproksil. Tenofovirdisoproksil 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 deoksyribonukleotidssubstratet om binding 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 mitokondrielt DNA eller produksjonen av melkesyre i *in vitro*-studier.

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). Tenofovirdisoproksil bør unngås hos pasienter tidligere behandlet med antiretrovirale midler som har 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 hos pasienter med behandlingserfaring har vurdert anti-hiv-aktiviteten til 245 mg tenofovirdisoproksil opp mot stammer av hiv-1 med resistens mot nukleosid hemmere. Resultatene indikerer at pasienter med hiv som uttrykker 3 eller flere tymidin-analogassosierte mutasjoner (Thymidine-analogue Associated Mutations, TAMs) som inkluderte enten M41L- eller L210W-mutasjoner i revers transkriptase, viste redusert respons på behandling med 245 mg tenofovirdisoproksil.

Klinisk effekt og sikkerhet

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

I studie GS-99-907 ble 550 tidligere behandlede voksne pasienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofoviridisoprosil i 24 uker. Gjennomsnittlig utgangsverdi for CD4-celletallet var 427 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangsverdi 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 analyse av hiv-isolater fra 253 pasienter ved utgangspunktet 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 tidsjustert gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for log₁₀ plasma hiv-1 RNA (DAVG₂₄) på -0,03 log₁₀ kopier/ml og -0,61 log₁₀ kopier/ml i henholdsvis placebogruppen og gruppen som fikk 245 mg tenofoviridisoprosil (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskjell til fordel for 245 mg tenofoviridisoprosil ble sett i den tidsjusterte gjennomsnittlige endringen fra utgangspunktet ved uke 24 (DAVG₂₄) for CD4-celletallet (+13 celler/mm³ for 245 mg tenofoviridisoprosil mot -11 celler/mm³ for placebo, p-verdi=0,0008). Den antivirale responsen til tenofoviridisoprosil holdt i 48 uker (DAVG₄₈ var -0,57 log₁₀ kopier/ml og andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). Åtte (2 %) pasienter behandlet med 245 mg tenofoviridisoprosil utviklet K65R-mutasjonen i løpet av de første 48 ukene.

Den dobbeltblinde, aktivt kontrollerte fasen av GS-99-903-studien over 144 uker vurderte effekten og sikkerheten av 245 mg tenofoviridisoprosil mot stavudin brukt sammen med lamivudin og efavirenz hos hiv-1-infiserte voksne pasienter naive for antiretroviralbehandling. Gjennomsnittlig utgangsverdi for CD4-celletallet var 279 celler/mm³, gjennomsnittlig utgangsverdi 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 stratifisert etter utgangsverdiene for hiv-1 RNA og CD4-celletallet. 43 % av pasientene hadde ved utgangspunktet en virusmengde på > 100 000 kopier/ml og 39 % hadde CD4-celletall < 200 celler/ml.

Ved intent-to-treat analyse (manglende data og forandringer i antiretroviral terapi (ART) 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 som fikk 245 mg tenofoviridisoprosil, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudingruppen. Ved uke 144 var andelen av pasienter med hiv-1 RNA under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i gruppen som fikk 245 mg tenofoviridisoprosil, sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudingruppen.

Gjennomsnittlig endring fra utgangspunktet for hiv-1 RNA og CD4-celletallet 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 gruppen som fikk 245 mg tenofoviridisoprosil og stavudingruppen). Ved 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 gruppen som fikk 245 mg tenofoviridisoprosil og stavudingruppen). En konsistent behandlingsrespons på 245 mg tenofoviridisoprosil ble sett uavhengig av utgangsverdiene for hiv-1 RNA og CD4-celletallet.

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 forut for eller samtidig med utviklingen av K65R i alle tilfellene. Åtte pasienter hadde hiv som uttrykte K65R i gruppen som fikk 245 mg tenofoviridisoprosil, 7 av disse oppstod i løpet av de første 48 ukene av behandlingen og den siste i uke 96. Det ble ikke observert noen ytterligere K65R-utvikling fram til uke 144. Én pasient i tenofoviridisoprosil-armen 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: Antiviral aktivitet av tenofvir mot HBV *in vitro* ble testet i HepG22.2.15 cellelinjen. EC₅₀-verdiene for tenofvir 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 tenofovirdisoproksil (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 tenofvir innenfor et område fra 0,7 til 3,4 ganger sammenlignet med virus av villtype. HBV-stammer som uttrykker rtL180M, rtT184G, rtS202G/I, rtM204V og rtM250V-mutasjoner assosiert med resistens overfor entecavir, viste følsomhet for tenofvir innenfor et område fra 0,6 til 6,9 ganger sammenlignet med virus av villtype. HBV-stammer som uttrykker de adefovir-assosierte resistensmutasjonene rtA181V og rtN236T viste følsomhet for tenofvir innenfor et område fra 2,9 til 10 ganger sammenlignet med virus av villtype. Virus som inneholdt rtA181T-mutasjonen, forble følsomme for tenofvir med EC₅₀ verdier som var 1,5 ganger høyere enn for virus av villtype.

Klinisk effekt og sikkerhet

Fordelen av tenofovirdisoproksil ved kompensert og dekompensert sykdom er påvist basert på virologisk, biokjemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitt B. De behandlede pasientene inkluderte behandlingsnaive, pasienter tidligere behandlet med lamivudin og adefovirdipivoksil, samt pasienter med resistensmutasjoner ved utgangspunktet overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil. En fordel er også vist basert på histologisk respons hos kompenserte pasienter.

Erferinger hos pasienter med kompensert leversykdom ved uke 48 (studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103): Resultatene over et tidsrom på 48 uker fra to randomiserte, dobbeltblinde fase 3 studier som sammenligner tenofovirdisoproksil 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-positiv.

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

I studien GS-US-174-0103 hadde en signifikant større andel av pasientene i tenofovirdisoproksilgruppen normalisert ALAT og oppnådde HBsAg-tap ved uke 48 enn i adefovirdipivoksilgruppen (se tabell 3 nedenfor).

Tabell 3: Effektparametre hos kompenserte HBeAg-negative og HBeAg-positive pasienter ved uke 48

	Studie 174-0102 (HBeAg-negative)		Studie 174-0103 (HBeAg-positive)	
Parameter	Tenofvir disoproksil 245 mg n = 250	Adefovir dipivoksil 10 mg n = 125	Tenofvir disoproksil 245 mg n = 176	Adefovir dipivoksil 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 (%)				
HBsAg-tap/ serokonversjon	0/0	0/0	3*/1	0/0
HBeAg-tap/ serokonversjon	n/a	n/a	22/21	18/18

* p-verdi mot adefovirdipivoksil < 0,05.

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

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

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

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

n/a= not applicable (ikke relevant).

Tenofovirdisoproksil var assosiert med en signifikant større andel 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 tenofovirdisoproksil var sammenlignbar hos nukleosid-behandlede (n=51) og nukleosid-naive (n=375) pasienter og hos pasienter med normal ALAT (n=21) og unormal ALAT (n=405) ved utgangspunktet, når studiene GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ble kombinert. Av de 51 nukleosid-behandlede pasientene var 49 tidligere blitt behandlet med lamivudin. Syttititre (73) % av de nukleosid-behandlede og 69 % av de nukleosid-naive pasientene oppnådde komplett respons på behandlingen. Nitti (90) % av de nukleosid-behandlede 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 unormal ALAT ved utgangspunktet oppnådde HBV DNA-hemming på < 400 kopier/ml

Erfaring 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 fått dobbeltblindet behandling i 48 uker (enten 245 mg tenofoviridisoprosil eller 10 mg adefovirdipivoksil), 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: Effektparametre hos kompenserte HBeAg-negative pasienter ved uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384 åpen behandling

Parameter ^a	Studie 174-0102 (HBeAg negative)											
	Tenofoviridisoprosil 245 mg n = 250						Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofoviridisoprosil 245 mg n = 125					
Uke	96 ^b	144 ^c	192 ^d	240 ⁱ	288 ^l	384 ^o	96 ^c	144 ^f	192 ^h	240 ^j	288 ^m	384 ^p
HBV DNA (%) <400 kopier/ml (<69IE/ml)	90	87	84	83	80	74	89	88	87	84	84	76
ALAT (%) Normalisert ALAT ^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 studien 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 utgangspunktet.

^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 prosentener 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: Effektparametere hos kompenserte HBeAg-positive pasienter i uke 96, 144, 192, 240, 288 og 384 åpen behandling

	Studie 174-0103 (HBeAg-positive)
--	----------------------------------

Parameter ^a	Tenofovirdisoproksil 245 mg n = 176						Adefovirdipivoxil 10 mg bytte til tenofovirdisoproksil 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 IE/ml)	76	72	68	64	61	56	74	71	72	66	65	61
ALAT (%) Normalisert ALAT ^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 ^e	11/ 8 ^e	11/8 ^l	12/8 ^l	15/ 12 ^l	6/5	8/7 ^e	8/7 ^e	10/ 10 ^l	11/ 10 ^l	13/ 11 ^l

^a Basert på Long Term Evaluation algoritme (LTE-analyse) - Pasienter som avbrøt studien før uke 384 grunnet et protokolldefinert endepunkt, samt de som fullførte uke 384 er inkludert i nevneren.

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

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

^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 tenofovirdisoproksil etterfulgt av 96 uker åpen behandling.

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

^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 tenofovirdisoproksil (KM-ITT).

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

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

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

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

^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 tenofovirdisoproksil (KM-tenofovirdisoproksil).

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

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

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

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

Kombinerte data fra leverbiopsi ved utgangspunktet og ved 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). Nittifem (95) % (225/237) av pasientene uten cirrhose ved utgangspunktet og 99 % (93/94) av pasientene med cirrhose ved utgangspunktet hadde enten ingen forandring eller en forbedring av fibrose (Ishak fibrose-score). Av de 94 pasientene med cirrhose ved utgangspunktet (Ishak fibrose-score 5-6), opplevde 26 % (24) ingen forandring i Ishak fibrose-score og 72 % (68) opplevde regresjon av cirrhose ved 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 ved uke 240, sammenlignet med utgangspunktet

	Studie 174-0102 (HBeAg-negative)		Studie 174-0103 (HBeAg-positive)	
	Tenofovir disoproksil 245 mg n = 250 ^c	Adefovirdipivoksil 10 mg bytte til tenofovir disoproksil 245 mg	Tenofovir disoproksil 245 mg n = 176 ^c	Adefovir dipivoksil 10 mg bytte til tenofovir disoproksil

		n = 125 ^d		245 mg n = 90 ^d
Histologisk respons ^{a,b} (%)	88 [130/148]	85 [63/74]	90 [63/70]	92 [36/39]

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

^bKnodell nekroinflammatorisk score-forbedring på minst 2 poeng, uten forverring i Knodell-fibrose score.

^c48 uker dobbeltblindet tenofovirdisoproksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling.

^d48 uker dobbeltblindet adefovirdipivoksil etterfulgt av opptil 192 uker åpen behandling med tenofovirdisoproksil

Erfaringer hos pasienter med samtidig infeksjon av hiv og tidligere behandling med lamivudin: I en randomisert, 48-ukers dobbeltblindet, kontrollert studie av 245 mg tenofovirdisoproksil hos voksne pasienter som samtidig var infisert med hiv-1 og kronisk hepatitt B, uten tidligere behandling med lamivudin (studie ACTG 5127), var gjennomsnittlig HBV DNA-nivå i serum ved utgangspunktet 9,45 log₁₀ kopier/ml (n=27) hos pasienter som var randomisert til tenofovirarmen. Behandling med 245 mg tenofovirdisoproksil var assosiert med en gjennomsnittlig endring av HBV DNA fra utgangspunktet på -5,74 log₁₀ kopier/ml (n= 18) hos pasienter med 48-ukers data. I tillegg hadde 61 % av pasientene normal ALAT ved uke 48.

Erfaringer hos pasienter med vedvarende viral replikasjon (studie GS-US-174-0106): Effekten og sikkerheten av 245 mg tenofovirdisoproksil eller 245 mg tenofovirdisoproksil pluss 200 mg emtricitabin har blitt evaluert i en randomisert, dobbeltblindet studie (studien GS-US-174-0106). Studien ble utført hos HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne pasienter med vedvarende viremi (HBV DNA ≥ 1000 kopier/ml) mens de fikk 10 mg adefovirdipivoksil i mer enn 24 uker. I utgangspunktet hadde 57 % av pasientene som ble randomisert til behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil, mot 60 % av pasientene randomisert til behandlingsgruppen med emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil, tidligere blitt behandlet med lamivudin. Samlet ved uke 24 resulterte behandlingen med tenofovirdisoproksil i 66 % (35/53) pasienter med HBV DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml), mot 69 % (36/52) av pasientene behandlet med emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil (p=0,672). I tillegg hadde 55 % (29/53) av pasienter behandlet med tenofovirdisoproksil HBVDNA 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 pluss tenofovirdisoproksil (p=0,504). Sammenligninger mellom behandlingsgruppene utover uke 24 er vanskelige å tolke ettersom forskerne hadde muligheten til å intensivere åpen behandling med emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil. Langtidsstudier for å evaluere nytte/risiko ved samtidig behandling med emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil i HBV-monoinfiserte pasienter er pågående.

Erfaringer hos pasienter med dekompensert leversykdom ved uke 48 (studie GS-US-174-0108): Studie GS-US-174-0108 er en randomisert, dobbeltblindet, aktiv kontrollert studie som evaluerer sikkerheten og effekten av tenofovirdisoproksil (n=45), emtricitabin pluss tenofovirdisoproksil (n=45) og entecavir (n=22) hos pasienter med dekompensert leversykdom. I gruppen som fikk behandling med tenofovirdisoproksil, 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 IE/l ved utgangspunktet. 42 % (19/45) av pasientene hadde minst 6 måneder tidligere blitt behandlet med lamivudin, 20 % (9/45) av pasientene hadde tidligere blitt behandlet 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 ≥ 0,5 mg/dl eller bekreftet serumfosfat på < 2 mg/dl.

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

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

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

Parameter	Studie 174-0108		
	Tenofoviridisoprosil 245 mg (n= 45)	Emtricitabine 200 mg/ tenofoviridisoprosil 245 mg (n= 45)	Entecavir (0,5 mg eller 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 ≥ 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

^ap-verdi som sammenligner kombinert arm som inneholder tenofovir med entecavirarmen = 0,622,

^bp-verdi som sammenligner kombinert arm som inneholder tenofovir med entecavirarmen = 1,000.

Erfarings 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 fikk tenofoviridisoprosil, 76 % (28/37) av pasientene som fikk emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil og 52 % (11/21) av pasientene som fikk entecavir HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 168.

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

Effekten og sikkerheten av 245mg tenofoviridisoprosil har blitt vurdert i en randomisert, dobbeltblindet studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative pasienter (n=280) med kompensert leversykdom, viremi (HBV DNA \geq 1000 IE/ml) og genotypisk påvist lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Bare fem pasienter hadde adefovirassosierte resistensmutasjoner ved utgangspunktet. Etthundreogførtien (141) og 139 voksne pasienter ble randomisert til en behandlingsarm med henholdsvis tenofoviridisoprosil og emtricitabin pluss tenofoviridisoprosil. Demografiske forhold var ved utgangspunktet tilsvarende for de to behandlingsarmene: Ved 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 IE/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 pluss 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 pluss 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 pluss 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) der tenofoviridisoprosil ble gitt som monoterapi, 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 studien GS-US-174-0108 fikk 45 pasienter (herunder 9 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin og/eller adefovirdipivoksil ved 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 tenofoviridisoprosilarmen 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 resistenssubstitusjoner overfor lamivudin ved 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 ved utgangspunktet) i utgangspunktet blindet tenofoviridisoproskil i inntil 72 uker og deretter byttet 51/52 pasienter til åpen behandling med tenofoviridisoproskil (tenofoviridisoproskil-tenofoviridisoproskil-gruppe). Genotypiske evalueringer ble utført på alle pasienter innad 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). 54 pasienter (inkludert 2 pasienter med resistensmutasjoner overfor lamivudin i utgangspunktet), fikk blindet placebobehandling i 72 uker, og 52/54 pasienter fulgte etter med behandling med tenofoviridisoproskil (PLB-tenofoviridisoproskil-gruppe). Genotypiske evalueringer utført hos 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 tenofoviridisoproskil i disse isolatene.

I en pediatrik studie (GS-US-174-0144) var genotypiske data fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling tilgjengelige for 9 av 10 pasienter med HBV DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parede HBV-isolater fra utgangspunktet og under behandling fra pasienter som byttet til åpen behandling med tenofoviridisoproskil fra blindet tenofoviridisoproskil (tenofoviridisoproskil-tenofoviridisoproskil-gruppe) eller fra placebo (placebo-tenofoviridisoproskil-gruppe) etter minst 48 uker blindet behandling var tilgjengelige for 12 av 16 pasienter i uke 96, 4 av 6 pasienter i uke 144 og 4 av 4 pasienter i uke 192 med HBV DNA > 400 kopier/ml. Det ble ikke identifisert noen aminosyresubstitusjoner forbundet med resistens overfor tenofoviridisoproskil i disse isolatene i 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 tenofoviridisoproskil (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 påvist at tenofoviridisoproskil har en fordel sammenlignet med 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 fikk behandling med tenofoviridisoproskil 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 henholdsvis -0,866 og -0,584 ved utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av dobbeltblindet 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 i gruppen som fikk henholdsvis tenofoviridisoproskil og placebo. Gjennomsnittlig forekomst av BMD-økning var mindre i gruppen som fikk tenofoviridisoproskil sammenlignet med placebogruppen. Ved uke 48 hadde seks ungdommer i gruppen som fikk tenofoviridisoproskil og én ungdom i placebogruppen signifikant BMD-tap for ryggraden i korsryggen (definert som > 4 % tap). Blant 28 pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoproskil i 96 uker, avtok BMDZ-score med -0,341 for ryggraden i korsryggen og -0,458 for hele kroppen.

I studien 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 tenofoviridisoproskil (n=48) eller å fortsette det opprinnelige regimet (n= 49) i 48 uker. Ved 48 uker hadde 83 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoproskil og 92 % av pasientene som fikk behandling med stavudin eller zidovudin < 400 kopier/ml hiv-1 RNA. 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 tenofoviridisoproskil. Når manglende data ble utelatt hadde 91 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med tenofoviridisoproskil og 94 % av pasientene i gruppen som fikk behandling med stavudin eller zidovudin < 400 kopier/ml hiv-1 RNA i uke 48.

Reduksjon av BMD er rapportert hos pediatrike pasienter. Hos pasienter som fikk behandling med tenofoviridisoproskil, 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 ved utgangspunktet. Gjennomsnittlige endringer ved uke 48 (slutten av randomisert fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-score for ryggraden i korsryggen, og -0,184 og -0,027 i BMD Z-

score for hele kroppen for gruppene som fikk henholdsvis tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Gjennomsnittlig forekomst av benøkning for ryggraden i korsryggen ved 48 uker var lik i gruppene som fikk tenofoviridisoprosil og stavudin eller zidovudin. Total benøkning for hele kroppen var mindre i gruppen som fikk tenofoviridisoprosil sammenlignet med gruppen som fikk stavudin eller zidovudin. Én forsøksperson som ble behandlet med tenofoviridisoprosil, og ingen forsøkspersoner som ble behandlet med stavudin eller zidovudin, opplevde signifikant (> 4 %) BMD-tap for ryggraden i korsryggen ved 48 uker. Blant 64 forsøkspersoner som fikk behandling med tenofoviridisoprosil i 96 uker, avtok BMD Z-score 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 avbrøt 8 av 89 pediatriske pasienter (9,0 %) som ble eksponert for tenofoviridisoprosil studielegemidlet på grunn av nyrebivirkninger. Fem forsøkspersoner (5,6 %) hadde laboratoriefunn som var klinisk forenlige med proksimal renal tubulopati, hvorav fire seponerte behandling med tenofoviridisoprosil (median tenofoviridisoprosileksponering 331 uker).

Kronisk hepatitt B: I studien 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 siste 24 måneder] behandlet med 245 mg tenofoviridisoprosil (n=52) eller placebo (n=54) i 72 uker. Pasientene måtte ha vært naive overfor tenofoviridisoprosil, men kunne ha fått interferonbaserte regimer (> 6 måneder før screening) eller annen peroral anti-HVB nukleosid/nukleotid behandling som ikke inneholdt tenofoviridisoprosil (> 16 uker før screening). Ved uke 72 hadde totalt 88 % (46/52) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og 0 % (0/54) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifire (74) % (26/35) av pasientene i gruppen med tenofoviridisoprosil hadde normalisert ALAT ved uke 72 sammenlignet med 31 % (13/42) i placebogruppen. Responsen på behandlingen med tenofoviridisoprosil var sammenlignbar hos nukleos(t)id-naive (n=20) og nukleos(t)id-behandlede (n=32) pasienter, inkludert lamivudinresistente pasienter (n=6). Nittifem (95) % av nukleos(t)id-naive pasienter, 84 % av nukleos(t)id-behandlede pasienter og 83 % av lamivudinresistente pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 72. Trettien (31) % av de 32 nukleos(t)id-behandlede pasientene hadde tidligere blitt behandlet med lamivudin. Ved uke 72 hadde 96 % (27/28) av immunaktive pasienter (HBV DNA $\geq 10^5$ kopier/ml, serum ALAT > 1,5x ULN) i behandlingsgruppen med tenofoviridisoprosil og 0 % (0/32) av pasientene i placebogruppen HBV DNA < 400 kopier/ml. Syttifem (75) % (21/28) av immunaktive pasienter i gruppen med tenofoviridisoprosil 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 tenofoviridisoprosil opptil uke 192. Etter uke 72 ble virologisk suppresjon opprettholdt for de som fikk dobbeltblindet tenofoviridisoprosil etterfulgt av åpent tenofoviridisoprosil (tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen): 86,5 % (45/52) av pasientene i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-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 tenofoviridisoprosil (PLB-tenofoviridisoprosil-gruppen): 74,1 % (40/54) av pasientene i PLB-tenofoviridisoprosilgruppen hadde HBV DNA < 400 kopier/ml ved uke 192. Andelen pasienter med ALT-normalisering ved uke 192 i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil-gruppen var 75,8 % (25/33) blant de som var HBeAgpositive ved baseline, og 100,0 % (2 av 2 pasienter) blant de som var HBeAg-negative ved baseline. Lignende prosentandeler av pasienter i tenofoviridisoprosil-tenofoviridisoprosil- og PLB-tenofoviridisoprosil-gruppen (henholdsvis 37,5 % og 41,7 %) opplevde serokonversjon til antiHBe til og med uke 192.

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0115 er oppsummert i tabell 8:

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

	Baseline	Uke 72	Uke 192

	Tenofovir disoproxil -tenofovir disoproxil	PLB- tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil -tenofovir disoproxil	PLB- tenofovir disoproxil	Tenofovir disoproxil- tenofovir disoproxil	PLB- tenofovir disoproxil
Korsryggs 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)
Korsryggs 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)
Korsryggs 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 pasienter)
Gjennomsnittlig %-vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	5,14 %	8,08 %	10,05 %	11,21 %
Gjennomsnittlig %-vis økning i i helkroppss BMD	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 fra 2 til < 12 år med kronisk hepatitt B behandlet med tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg opptil en maksimum dose på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) én gang daglig i 48 uker. Pasientene må ha vært naive overfor tenofovirdisoproksil med HBV DNA > 10⁵ kopier/ml (~ 4,2 log₁₀ IE/ml) og ALAT > 1,5 × øvre grense av normal (ULN) ved screening. Ved uke 48 hadde totalt 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 gruppen med tenofovirdisoproksil hadde normalisert ALAT ved uke 48 sammenlignet med 15 % (4 av 27) i placebogruppe. Tjuefem prosent (14 av 56) av pasientene i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproksil og 24 % (7 av 29) av pasientene i placebogruppen oppnådde HBeAG serokonversjon i uke 48.

Respons på behandling med tenofovirdisoproksil var sammenlignbart i behandlingsnaive pasienter og behandlede subjekter hvor 76 % (38/50) av behandlingsnaive og 80 % (8/10) av behandlede pasienter oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Respons på behandling med tenofovirdisoproksil var sammenlignbar hos HBeAg-negative pasienter sammenlignet med de som var HBeAg-positive ved baseline med 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative pasienter som oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48. Distribusjonen av HBV-genotyper ved baseline var sammenlignbar mellom TDF og placebogruppene.

De fleste av pasientene var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og lignende frekvens til genotype A og B (6,7 % hver). Kun 1 pasient randomisert til TDF-gruppen var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponsen på tenofovirdisoproksil lignende for genotype A, B, C og E [75–100 % av pasientene oppnådde HBV DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) i uke 48] med en lavere responsrate hos pasienter med genotype D infeksjon (55 %).

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

Data vedrørende benmineraltetthet (BMD) fra studie GS-US-1714-0144 er oppsummert i tabell 9:

Tabell 9: Vurdering av benmineraltetthet ved baseline, uke 48 og uke 192

	Baseline		Uke 48		Uke 192	
	TDF	PLB	TDF-TDF	PLB-TDF	TDF-TDF	PLB-TDF
Korsryggs gj.sn. (SD) BMD Z-score	0,08 (1,044)	-0,31 (1,200)	-0,09 (1,056)	-0,16 (1,213)	-0,20 (1,032)	-0,38 (1,344)
Korsryggs 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)
Helkropps 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)
Helkropps gj.sn. (SD) endring fra baseline BMD Zscore	NA	NA	-0,18 (0,514)	0,26 (0,516)	-0,18 (1,020)	0,38 (0,934)
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 helkropps BMD ^a	NA	NA	6,7 %	0 %	6,7 %	0 %
Gjennomsnittlig %- vis økning i korsryggs BMD	NA	NA	3,9 %	7,6 %	19,2 %	26,1 %
Gjennomsnittlig %- vis økning i helkropps BMD	NA	NA	4,6 %	8,7 %	23,7 %	27,7 %

NA = Ikke relevant

^a Ingen ytterligere pasienter hadde > 4 % BMD-reduksjoner etter uke 48

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

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

Distribusjon

Etter intravenøs administrering ble distribusjonsvolumet av tenofovir ved steady-state estimert til å være omtrent 800 ml/kg. Etter oral administrering av tenofovirdisoproksil fordeles tenofovir til de fleste vevstyper, med høyest konsentrasjon i nyrene, leveren og tarmsystemet (prekliniske studier). *In vitro* proteinbinding av tenofovir til plasma eller serumprotein var mindre enn henholdsvis 0,7 og 7,2 %, ved tenofovirkonsentrasjoner mellom 0,01 til 25 mikrog/ml.

Biotransformasjon

In vitro-studier har vist at verken tenofovirdisoproksil 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* metabolismen av legemidler mediert av noen av de viktigste humane CYP450-isoformene involvert i biotransformasjon av legemidler (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproksil 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-substratet ble observert. På bakgrunn av disse dataene er det usannsynlig at klinisk signifikante interaksjoner med tenofovirdisoproksil 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. Total 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 oral administrering er den terminale halveringstiden for tenofovir omtrent 12 til 18 timer.

Studier har påvist at aktiv tubulær utskilling av tenofovir skjer via inngående strøm til proksimale tubulære celler ved human organisk aniontransportør (hOAT) 1 og 3, og utgående strøm til urinen ved "multidrug resistant protein" 4 (MRP 4).

Linearitet/ikke-linearitet

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

Farmakokinetiske forhold

Alder

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

Kjønn

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

Etnisk tilhørighet

Farmakokinetikkstudier er ikke utført i ulike etniske grupper.

Pediatrik populasjon

Hiv-1: Farmakokinetikken til tenofovir ved steady-state ble evaluert hos 8 hiv-1-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i en alder fra 12 til < 18 år) med en kroppsvekt på ≥ 35 kg. Gjennomsnittlig (\pm SD) C_{max} og AUC_{tau} er henholdsvis $0,38 \pm 0,13$ $\mu\text{g/ml}$ og $3,39 \pm 1,22$ mikrog·time/ml. Oppnådd tenofovireksponering hos pasienter i ungdomsalderen som fikk daglige orale doser med 245 mg tenofovirdisoproksil var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk 245 mg tenofovirdisoproksil én gang daglig.

Kronisk hepatitt B: Tenofovireksponering ved steady-state hos HBV-infiserte pasienter i ungdomsalderen (i alderen 12 til < 18 år) som fikk en daglig oral dose med 245 mg tenofovirdisoproksil var tilsvarende eksponeringer som ble oppnådd hos voksne som fikk 245 mg tenofovirdisoproksil én gang daglig.

Tenofovireksponering hos HBV-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig oral dose tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg av kroppsvekten (tablett eller granulat) opptil en maksimumsdose på 245 mg, lignet eksponering oppnådd hos hiv-1-infiserte pediatriske pasienter 2 til < 12 år som fikk en daglig dose tenofovirdisoproksil 6,5 mg/kg opptil en maksimumsdose med tenofovirdisoproksil 245 mg.

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

Nedsatt nyrefunksjon

De farmakokinetiske parameterne til tenofovir ble fastsatt etter administrasjon av en enkeltdose 245 mg tenofovirdisoproksil 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 når CrCl = 50-79 ml/min, moderat nedsatt nyrefunksjon når CrCl = 30-49 ml/min og alvorlig nedsatt nyrefunksjon når CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon økte gjennomsnittlig (% variasjonskoeffisient) tenofovireksponering fra 2,185 (12 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3,064 (30 %) ng·time/ml, 6,009 (42 %) ng·time/ml og 15 985 (45 %) ng·time/ml hos pasienter med henholdsvis lett, moderat og alvorlig nedsatt nyrefunksjon. Doseringsanbefalingene til 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 terminal nyresykdom (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 1,032 ng/ml og en gjennomsnittlig AUC_{0-48t} på 42,857 ng·time/ml.

Det anbefales at doseringsintervallet for 245 mg tenofovirdisoproksil 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 å gi doseringsanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsatt leverfunksjon

En enkeltdose 245 mg 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 er nødvendig å justere dosen hos disse personene. Gjennomsnittlige (% variasjonskoeffisient) C_{max} og $AUC_{0-\infty}$ verdier for tenofovir var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2,050 (50,8 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med normal leverfunksjon, sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2,310 (43,5 %) ng·time/ml hos forsøkspersoner med moderat nedsatt leverfunksjon og 305 (24,8 %) ng/ml og 2,740 (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 fytohemagglutininstimulerte 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 bentoksisitet og en reduksjon i serumfosfatkonsentrasjonen. Bentoksisitet ble diagnostisert som osteomalasi (aper) og redusert benmineralitet (BMD) (rotter og hunder). Bentoksisitet hos unge voksne rotter og hunder oppstod ved eksponeringer ≥ 5 ganger eksponeringen hos pediatriske eller voksne pasienter; bentoksisitet 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*-studier av lymfomer fra 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* mikronukleustest med benmarg fra mus.

Orale 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 toksisitetstudier ved doser som var maternelt toksiske.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Mikrokrystallinsk cellulose

Laktosemonohydrat

Natriumstivelsesglykolat (type A)
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

Filmdrasjering

Opadry II 85F205009 Blue som inneholder:
Polyvinylalkohol – delvis hydrolysert (E1203)
Titandioksid (E171)
Makrogol 3350 (E1521)
Talkum (E553b)
Indigokarminaluminiumlakk (E132)
Karmin (E120)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

PVC/PVdC-aluminium blisterpakning: 1 år
PVC/PE/PVdC-aluminium blisterpakning: 1 år
OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterpakning: 1 år
Boks: 2 år

Innholdet i HDPE-boksen bør brukes innen 60 dager etter første åpning av boksen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

PVC/PVdC-aluminium blisterpakning: Oppbevares ved høyst 25 °C.
PVC/PE/PVdC-aluminium blisterpakning: Oppbevares ved høyst 25 °C.
OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterpakning: Oppbevares ved høyst 25 °C.
Boks: Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVdC-aluminium blisterpakninger som inneholder 30 og 90 tabletter.
PVC/PVdC-aluminium blisterpakninger som inneholder 30x1 og 90x1 tabletter.
PVC/PEPVdC-aluminium blisterpakninger som inneholder 30 og 90 tabletter.
PVC/PEPVdC-aluminium blisterpakninger som inneholder 30x1 og 90x1 tabletter.
OPA/aluminium/PVC-aluminium blisterpakninger som inneholder 30, og , 90 tabletter.
OPA/aluminium/PVC-aluminium perforerte endose blisterpakninger som inneholder 30x1 og 90x1 tabletter.
Hvit HDPE-boks med et hvitt, barnesikret polypropylenlokk og en beholder med silikagel tørkemiddel som inneholder 30 og en flerdosepakning med 90 (3 pakninger med 30) tabletter.
Hvit HDPE-boks (med tykke vegger) med et hvitt, barnesikret polypropylenlokk og en beholder med silikagel tørkemiddel som inneholder 30 og en flerdosepakning med 90 (3 pakninger med 30) tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

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

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Teva Pharma B.V.

Swensweg 5
2031 GA Haarlem
Nederland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

13-9412

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

25.04.2014 / 21.01.2019

10. OPPDATERINGSDATO

11.07.2024