

29. november 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Tenofovir disoproxil "Stada", filmovertrukne tabletter**

**0. D.SP.NR.**

29695

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Tenofovir disoproxil "Stada"

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver filmovertrukket tablet indeholder 245 mg tenofovirdisoproxil (som succinat).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hver tablet indeholder 105 mg lactose.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Filmovertrukne tabletter

Lyseblå, mandelformede, filmovertrukne tabletter, der måler cirka 17,0 mm×10,5 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

HIV 1-infektion

Tenofovir disoproxil "Stada" er indiceret i kombination med andre antiretrovirale lægemidler til behandling af HIV 1-inficerede voksne.

Hos voksne er påvisningen af tenovirs gavnlige effekt på HIV 1-infektion baseret på

resultaterne fra ét studie med behandlingsnaive patienter, herunder patienter med en høj virusmængde (> 100.000 kopier/ml) og studier, hvor tenovir blev føjet til stabil baggrundsterapi (hovedsagelig trestofsbehandling) hos antiretroviralt forbehandlede patienter, som tidligt ikke havde haft virologisk effekt (< 10.000 kopier/ml; hos størstedelen af patienterne < 5.000 kopier/ml).

Tenofovir disoproxil "Stada" er også indiceret til behandling af HIV 1-inficerede unge med NRTI-resistens eller toksiciteter, der udelukker brugen af førstevalgsbehandling, i alderen 12 til < 18 år.

Valget af Tenofovir disoproxil "Stada" som behandlingsform til tidligere antiretroviral-behandlede patienter med HIV 1-infektion skal baseres på individuel testning af patienternes virusresistens og/eller deres behandlingsanamnese.

Hepatitis B-infektion

Tenofovir disoproxil "Stada" er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos voksne, der har:

* kompenseret leversygdom med tegn på aktiv viral replikation, konstant forhøjede serum-alanin-aminotransferase (ALAT)-niveauer og histologisk tegn på aktiv betændelse og/eller fibrose (se pkt. 5.1).
* tegn på lamivudin-resistent hepatitis B-virus (se pkt. 4.8 og 5.1)
* dekompenseret leversygdom (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.1).

Tenofovir disoproxil "Stada" er indiceret til behandling af kronisk hepatitis B hos unge i alderen 12 til < 18 år, der har:

* kompenseret leversygdom og tegn på immunaktiv sygdom, dvs. aktiv viral replikation, og vedvarende forhøjede ALAT-niveauer i serum eller histologisk tegn på moderat til svær inflammation og/eller fibrose. Med hensyn til beslutning om initiering af behandling af pædiatriske patienter se pkt. 4.2, 4.4, 4.8 og 5.1.

**4.2 Dosering og administration**

Behandlingen skal initieres af en læge med erfaring i behandlingen af hiv-infektion og/eller behandling af kronisk hepatitis B.

**Dosering**

Dosering

*HIV 1 og kronisk hepatitis B*

*Voksne og unge i alderen 12 til < 18 år med kropsvægt ≥ 35 kg*

Den anbefalede dosis af Tenofovir disoproxil ”Stada” til behandling af HIV eller til behandling af kronisk hepatitis B er 245 mg (en tablet) en gang dagligt taget oralt sammen med mad.

Beslutningen om behandling af pædiatriske patienter (unge) skal ske på baggrund af omhyggelige overvejelser af den individuelle patients behov og i betragtning af aktuelle retningslinjer for behandling af pædiatriske patienter, herunder værdien af histologiske oplysninger ved baseline. Fordelene ved langvarig virologisk suppression med fortsat behandling skal opvejes mod risikoen ved langvarig behandling, herunder udvikling af resistent hepatitis B-virus og usikkerhederne i forbindelse med langvarig virkning på knogle- og nyretoksicitet (se pkt. 4.4).

Serum-ALAT skal være vedvarende forhøjet i mindst 6 måneder forud for behandling af pædiatriske patienter med kompenseret leversygdom, der skyldes HBeAg-positiv kronisk hepatitis B, og i mindst 12 måneder hos patienter med HBeAg-negativ sygdom.

Behandlingens varighed for voksne og ungepatienter med kronisk hepatitis B

Behandlingens optimale varighed er ukendt. Seponering af behandlingen kan overvejes i henhold til følgende:

* Hos HBeAg-positive patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres i mindst 12 måneder efter, der er bekræftet HBe-serokonversion (tab af HBeAg og tab af HBV-DNA med anti-HBe-påvisning i to på hinanden følgende serumprøver med mindst 3-6 måneder imellem) eller indtil der forekommer HBs-serokonversion eller manglende virkning (se pkt. 4.4). Serum-ALAT- og HBV-DNA-niveauer bør følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald.
* Hos HBeAg-negative patienter uden levercirrose bør behandlingen administreres

mindst indtil HBs-serokonversion, eller indtil der er tegn på manglende virkning.

Seponering af behandlingen kan også overvejes, når der er opnået stabil virologisk suppression (dvs. i mindst 3 år), så længe serum-ALAT- og HBV-DNA-niveauer følges regelmæssigt efter seponering af behandlingen for at kunne påvise et eventuelt sent virologisk tilbagefald. Ved langvarig behandling på mere end 2 år tilrådes regelmæssig revurdering for at bekræfte, at det fortsat er hensigtsmæssigt for patienten at fortsætte den valgte behandling.

Seponering af behandlingen frarådes hos voksne patienter med dekompenseret leversygdom eller levercirrose.

*Pædiatrisk population*

Der anvendes reducerede doser af tenofovirdisoproxil til behandling af HIV-1 inficerede pædiatriske patienter fra 2 til <12 år. Da Tenofovir disoproxil "Stada" kun fås som 245 mg filmovertrukne tabletter, er det ikke egnet til brug hos pædiatriske patienter fra 2 til <12 år. Det bør undersøges om andre egnede formuleringer er tilgængelige.

Tenofovirdisoproxils sikkerhed og virkning hos HIV 1-inficerede børn eller børn med kronisk hepatitis B under 2 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Manglende dosis

Hvis en patient glemmer at tage en dosis Tenofovir disoproxil "Stada" i mindre end 12 timer efter tidspunktet, hvor patienten normalt tager dosen, skal patienten tage Tenofovir disoproxil "Stada" sammen med mad så snart som muligt og derefter fortsætte med den normale doseringsplan. Hvis en patient glemmer at tage en dosis Tenofovir disoproxil "Stada" i mere end 12 timer, og det næsten er tid til næste dosis, skal patienten ikke tage den manglende dosis, men blot fortsætte med den normale doseringsplan.

Hvis patienten kaster op inden for 1 time efter at have taget Tenofovir disoproxil "Stada", skal der tages en ny tablet. Hvis patienten kaster op mere end 1 time efter at have taget Tenofovir disoproxil "Stada", skal patienten ikke tage en ny dosis.

*Særlige populationer*

*Ældre*

Der foreligger ingen data, hvorpå der kan laves en dosisanbefaling til patienter over 65 år (se pkt. 4.4).

*Nedsat nyrefunktion*

Tenofovir udskilles via nyrerne og eksponeringen for tenofovir øges hos patienter med nyredysfunktion.

Voksne

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 50 ml/min), og langtidssikkerhedsdata er ikke blevet evalueret for let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min). Tenofovirdisoproxil bør derfor kun bruges til voksne patienter med nedsat nyrefunktion, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Justeringer af dosisintervaller anbefales til voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hæmodialysepatienter.

*Let nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 50-80 ml/min)*

Begrænsede data fra kliniske studier understøtter en daglig dosis med 245 mg tenofovirdisoproxil hos patienter med let nedsat nyrefunktion.

*Moderat nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 30-49 ml/min)*

Hvis det ikke er muligt at administrere en lavere dosis, kan 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med forlængede doseringsintervaller. Administration af 245 mg tenofovirdisoproxil hver 48. time kan anvendes. Dette er baseret på modellering af farmakokinetiske data for enkeltdosis hos HIV-negative patienter eller patienter uden HBV-infektion, men med forskellige grader af nedsat nyrefunktion, herunder nyresygdom i slutstadiet, hvor det er nødvendigt med hæmodialyse, men er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

*Svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min) og hæmodialyse-patienter*

Hvis det ikke er muligt at give en lavere dosis, og der ikke er en alternativ behandling tilgængelig, kan 245 mg filmovertrukne tabletter anvendes med følgende forlængede doseringsintervaller:

Svært nedsat nyrefunktion: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreres hver 72.-96. time (dosering to gange ugentlig).

Hæmodialyse-patienter: 245 mg tenofovirdisoproxil kan administreres hver 7. dag efter afslutning af en hæmodialyse-session\*.

Disse justeringer af doseringsintervallet er ikke blevet bekræftet i kliniske studier. Simuleringer antyder, at 245 mg filmovertrukne tabletter med forlænget doseringsinterval ikke er optimalt, og at det kan resultere i øget toksicitet og muligt inadækvat respons. Derfor bør klinisk respons på behandling og nyrefunktion monitoreres tæt (se pkt. 4.4 og 5.2).

\* Generelt forudsætter en ugentlig dosis tre hæmodialysesessioner om ugen, hver af ca. 4 timers varighed eller efter 12 timers kumulativ hæmodialyse.

Der kan ikke gives nogle dosisanbefalinger til ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min.

*Pædiatri*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.4).

Nedsat leverfunktion

Justering af dosis er ikke nødvendig hos patienter med nedsat leverfunktion (se pkt. 4.4 og 5.2).

Hvis tenovir seponeres hos patienter med kronisk hepatitis B med eller uden samtidig HIV-infektion, skal disse patienter monitoreres tæt for tegn på eksacerbation af hepatitis (se pkt. 4.4).

**Administration**

Tenofovir disoproxil "Stada"-tabletter skal tages oralt en gang daglig sammen med mad.

I særlige tilfælde hos patienter, der har problemer med at synke filmovertrukne tabletter kan Tenofovir disoproxil "Stada" knuses, og derefter opløses i mindst 100 ml vand, appelsinjuice eller druesaft og drikkes med det samme.

**4.3 Kontraindikationer**

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Generelt

Alle HBV-inficerede patienter bør tilbydes HIV-antistoftest før start af behandlingen med tenofovirdisoproxil (se *Samtidig infektion med HIV 1 og hepatitis B* nedenfor).

*Hepatitis B*

Patienterne skal underrettes om, at det ikke er påvist, at tenofovirdisoproxil forebygger risikoen for overførsel af HBV til andre ved seksuel kontakt eller kontaminering af blod. Der skal fortsat anvendes hensigtsmæssige forsigtighedsregler.

Samtidig indgivelse af andre lægemidler.

* Tenofovir disoproxil "Stada" bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil.
* Tenofovir disoproxil STADA bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil eller tenofoviralafenamid.
* Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Trestofsbehandling med nukleosider/nukleotider

Hos HIV-patienter er der rapporteret om høj forekomst af manglende virologisk effekt og om resistensudvikling, begge på et tidligt tidspunkt, når tenofovirdisoproxil blev kombineret med lamivudin og abacavir eller med lamivudin og didanosin, der blev indgivet en gang daglig.

Nyre- og knogleeffekter hos den voksne population

*Nyreeffekter*

Tenofovir elimineres primært via nyrerne. Der er rapporteret nyresvigt, nedsat nyrefunktion, forhøjet kreatinin, hypofosfatæmi og proksimal tubulopati (herunder Fanconis syndrom) ved brug af tenofovirdisoproxil i klinisk praksis (se pkt. 4.8).

*Nyremonitorering*

Det anbefales, at man beregner kreatininclearance hos alle patienter forud for initiering af behandlingen med tenofovirdisoproxil. Desuden skal nyrefunktionen (kreatininclearance og serumphosphat) monitoreres efter to til fire ugers behandling, efter tre måneders behandling og derefter hver tredje til sjette måned hos patienter uden renale risikofaktorer. Hos patienter med risiko for nedsat nyrefunktion er hyppigere monitorering af nyrefunktionen nødvendig.

*Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat er < 1,5 mg/dl (0,48 mmol/l) eller kreatininclearance er faldende til < 50 ml/min hos voksne patienter, der får tenofovirdisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kalium­koncentration i blodet samt uringlucose (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med kreatininclearance på < 50 ml/min eller fald i serumphosphat til < 1,0 mg/dl (0,32 mmol/l). Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

*Samtidig indgivelse og risiko for nyretoksicitet*

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås med samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel (f.eks. aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2). Hvis samtidig brug af tenofovirdisoproxil og nefrotoksiske lægemidler er uundgåelig, skal nyrefunktionen monitoreres ugentligt.

Hos patienter i behandling med tenofovirdisoproxil med risikofaktorer for renal dysfunktion er der blevet rapporteret tilfælde af akut nyresvigt efter påbegyndelse af højdosisbehandling med non- steroide antiinflammatoriske midler (NSAID’er) og behandling med flere NSAID’er. Hvis tenofovirdisoproxil administreres sammen med et NSAID, skal nyrefunktionen monitoreres på tilstrækkelig vis.

En større risiko for nedsat nyrefunktion er blevet rapporteret hos patienter, der fik tenofovirdisoproxil i kombination med en ritonavir- eller cobicistat-boostet proteasehæmmer. Nøje monitorering af nyrefunktionen er påkrævet hos disse patienter (se pkt. 4.5). Hos patienter med renale risikofaktorer skal administration af tenofovirdisoproxil sammen med en boostet proteasehæmmer evalueres nøje.

Tenofovirdisoproxil er ikke klinisk vurderet hos patienter, der får lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne *human organic anion transporter* (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir, et lægemiddel, der er kendt for at virke nefrotoksisk). Disse renale transportproteiner (hOAT1) kan være ansvarlige for tubulær sekretion og til dels for renal elimination af tenofovir og cidofovir. Farmakokinetikken af disse lægemidler, som udskilles via det samme renale system, herunder transportproteinerne (hOAT) 1 og 3 eller MRP 4, kan derfor forandre sig, hvis de indgives samtidig. Medmindre det er klart nødvendigt, anbefales samtidig brug af disse lægemidler, som udskilles via samme renale system, ikke, men hvis samtidig brug er uundgåelig, bør nyrefunktionen monitoreres en gang om ugen (se pkt. 4.5).

*Nedsat nyrefunktion*

Tenofovirdisoproxil renale sikkerhed er kun blevet undersøgt i et meget begrænset omfang hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 80 ml/min).

*Voksne patienter med en kreatininclearance < 50 ml/min, herunder hæmodialysepatienter*

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil hos patienter med nedsat nyrefunktion. Derfor bør tenofovirdisoproxil kun bruges, hvis de potentielle fordele ved behandlingen anses for at veje tungere end de potentielle risici. Det frarådes at bruge tenofovirdisoproxil hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance

< 30 ml/min), og hos patienter med behov for hæmodialyse. Hvis der ikke findes nogen alternativ behandling, skal doseringsintervallet justeres og nyrefunktionen monitoreres tæt (se pkt. 4.2 og 5.2).

Påvirkning af knogler

Knogleabnormiteter såsom osteomalaci, der kan manifestere sig som vedvarende eller forværrede knoglesmerter, og som i sjældne tilfælde kan medvirke til frakturer, kan forekomme i forbindelse med proksimal renal tubulopati induceret af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.8).

Fald i knoglemineraltætheden (BMD) er blevet observeret med tenofovirdisoproxil i randomiserede kontrollerede, kliniske forsøg med en varighed op til 144 uger hos HIV- eller HBV-inficerede patienter (se pkt. 4.8 og 5.1). Disse fald i BMD blev generelt forbedret efter behandlingsophør.

I andre studier (prospektive studier og tværsnitsstudier) sås de mest udtalte reduktioner i BMD hos patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxilfumarat som del af et regime indeholdende en boostet proteasehæmmer. I betragtning af knogleabnormiteter forbundet med tenofovirdisoproxil og begrænsningerne af langtidsdata vedrørende tenofovirdisoproxils virkning på knoglesundhed og frakturrisiko, bør alternative behandlingsregimer overvejes til patienter med osteoporose eller med tidligere knoglefrakturer.

Hvis der er mistanke om knogleabnormiteter, eller disse påvises, skal relevant konsultation foretages.

Nyre- og knogleeffekter hos den pædiatriske population

Der er usikkerheder i forbindelse med virkningen af langvarig behandling på knogle- og nyretoksicitet. Desuden kan reversibiliteten af nyretoksicitet ikke helt sikres. Derfor anbefales en multidisciplinær fremgangsmåde for på tilstrækkelig vis at afveje balancen mellem risici og fordele ved behandlingen for hver enkelt patient, bestemme hensigtsmæssig monitorering i løbet af behandlingen (herunder en beslutning om at seponere behandlingen) og overveje behovet for tilskud.

*Nyreeffekter*

Nyrebivirkninger i overensstemmelse med proximal renal tubulopati er blevet rapporteret hos HIV 1-inficerede, pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i det kliniske studie GS-US-104-0352 (se pkt. 4.8 og 5.1).

*Nyremonitorering*

Nyrefunktion (kreatininclearance og serumphosphat) bør evalueres før behandling og monitoreres under behandlingen som for voksne (se ovenfor).

*Nyrebehandling*

Hvis serumphosphat bekræftes til at være < 3,0 mg/dl (0,96 mmol/l) hos pædiatriske patienter, der får tenofovirdisoproxil, skal vurderingen af nyrefunktionen gentages inden for en uge, herunder måling af glucose- og kaliumkoncentration i blodet samt uringlucose-koncentration (se pkt. 4.8, proksimal tubulopati). Hvis der er mistanke om nyreabnormiteter, eller disse påvises, skal konsultation med en nefrolog foretages for at overveje at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil.

Det bør også overvejes at afbryde behandlingen med tenofovirdisoproxil i tilfælde af progressiv forværring af nyrefunktionen, når der ikke er identificeret andre årsager.

*Samtidig indgivelse og risiko for nyretoksicitet*

De samme anbefalinger gælder som for voksne (se ovenfor).

*Nedsat nyrefunktion*

Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2). Tenofovirdisoproxil bør ikke initieres til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion, og bør seponeres hos pædiatriske patienter, som udvikler nedsat nyrefunktion i løbet af behandlingen med tenofovirdisoproxil.

*Knogleeffekter*

Tenofovir kan forårsage en reduktion i BMD. Virkningerne af ændringer i BMD associeret med tenofovirdisoproxil på knoglesundheden på længere sigt og fremtidig frakturrisiko er uvis (se pkt. 5.1).

Hvis knogleabnormiteter påvises eller mistænkes hos pædiatriske patienter skal konsultation med en endokrinolog og/eller en nefrolog foretages.

Leversygdom

Data om sikkerhed og virkning hos levertransplanterede patienter er meget begrænsede.

Der er begrænsede data om sikkerhed og virkning hos HBV-inficerede patienter med dekompenseret leversygdom, som har Child-Pugh-Turcotte (CPT) score > 9. Disse patienter kan have højere risiko for at få alvorlige hepatiske eller renale bivirkninger. Derfor bør hepatobiliære og renale parametre monitoreres tæt hos denne patientpopulation.

*Hepatitis-eksacerbationer*

*Opblussen under behandlingen*

Spontan eksacerbation af kronisk hepatitis B er relativt almindeligt og karakteriseret af forbigående stigninger i serum-ALAT. Efter opstart af antiviral behandling kan serum-ALAT stige hos nogle patienter (se pkt. 4.8). Hos patienter med kompenseret leversygdom er disse stigninger i serum-ALAT generelt hverken ledsaget af en stigning i serum-bilirubin- koncentrationen eller af hepatisk dekompensation. Patienter med levercirrose kan have større risiko for hepatisk dekompensation efter hepatitis-eksacerbation og skal derfor monitoreres tæt under behandlingen.

*Opblussen efter seponering af behandlingen*

Akut hepatitis-eksacerbationer er også blevet rapporteret hos patienter efter seponering af hepatitis B-behandlingen. En eksacerbation efter behandlingen er normalt forbundet med stigning i HBV-DNA, og størstedelen af tilfældene forekommer at være selvbegrænsende. Der er imidlertid blevet rapporteret om alvorlige eksacerbationer, herunder dødsfald. Leverfunktionen bør monitoreres i regelmæssige intervaller, både med klinisk kontrol og laboratoriekontroller, i mindst 6 måneder efter seponering af hepatitis B-behandlingen. Genoptagelse af hepatitis B-behandlingen kan være nødvendig. Behandlingen bør ikke seponeres hos patienter med fremskreden leversygdom eller levercirrose, da eksacerbationer efter behandlingen kan føre til hepatisk dekompensation.

En opblussen af leversygdommen er særdeles alvorlig og nogle gange letal hos patienter med dekompenseret leversygdom.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D*

Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med hepatitis C eller D*

Der findes ingen data om virkningen af tenofovir hos patienter med samtidig infektion med hepatitis C- eller D-virus.

*Samtidig infektion med HIV 1 og hepatitis B*

På grund af risikoen for udvikling af HIV-resistens skal tenofovirdisoproxil kun anvendes som en del af en passende, antiretroviral kombinationsbehandling hos patienter med samtidig HIV/HBV-infektion. Hos patienter med tidligere tilfælde af leverdysfunktion, herunder kronisk aktiv hepatitis, er der en forhøjet forekomst af unormal leverfunktion under antiretroviral kombinationsbehandling (CART) og disse patienter bør monitoreres i henhold til standardprocedurer. Hvis der er tegn på, at leversygdommen forværres hos sådanne patienter, skal man overveje at afbryde eller foretage et ophold i behandlingen. Det skal imidlertid bemærkes, at stigninger i ALAT kan være en del af HBV-clearance under behandling med tenofovir, se *Hepatitis-eksacerbationer* ovenfor.

Brug sammen med visse antivirale lægemidler mod hepatitis C

Det er vist, at samtidig administration af tenofovirdisoproxil og ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir øger plasmakoncentrationen af tenofovir, især ved brug af et HIV-regime, der indeholder tenofovirdisoproxil og en farmakokinetisk booster (ritonavir eller cobicistat). Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og en farmakokinetisk booster er ikke klarlagt. De potentielle risici og fordele ved samtidig administration af ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir og tenofovirdisoproxil i kombination med en boostet HIV-proteasehæmmer (f.eks. atazanavir eller darunavir) skal overvejes, især hos patienter med øget risiko for renal dysfunktion. Patienter, der får ledipasvir/sofosbuvir, sofosbuvir/velpatasvir eller sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir sammen med tenofovirdisoproxil og en boostet HIV-proteasehæmmer bør overvåges for bivirkninger relateret til tenofovirdisoproxil.

Vægt og metaboliske parametre

Vægtstigning og forhøjede lipider og glucose i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Sådanne forandringer kan til dels være forbundet med sygdomskontrol og livsstil. For lipider er der i visse tilfælde fundet evidens for en behandlingseffekt, mens der ikke er tydelig evidens for relation mellem vægtøgning og en specifik behandling. Med hensyn til monitorering af lipider og glucose i blodet refereres til eksisterende behandlingsguidelines for HIV. Tilstande med forhøjet lipid skal behandles som klinisk indiceret.

Mitokondriel dysfunktion efter eksponering *in utero*

Nukleosid-/nukleotid-analoger kan påvirke mitokondriefunktionen i varierende grad, hvilket er mest udtalt for stavudin, didanosin og zidovudin. Der er rapporteret om mitokondriel dysfunktion hos HIV-negative spædbørn, som har været eksponeret for nukleosidanaloger *in utero* og/eller postnatalt. Det har hovedsageligt drejet sig om behandling med regimer indeholdende zidovudin. De hyppigst rapporterede bivirkninger er hæmatologiske forstyrrelser (anæmi, neutropeni) og metaboliske forstyrrelser (hyperlaktatæmi, hyperlipasæmi). Bivirkningerne har ofte været forbigående. Sent forekommende neurologiske forstyrrelser er i sjældne tilfælde blevet rapporteret (hypertoni, kramper, unormal adfærd). I hvilken udstrækning sådanne neurologiske forstyrrelser er forbigående eller permanente er p.t. ikke kendt. Mitokondriel dysfunktion bør overvejes hos alle børn med svære kliniske symptomer af ukendt ætiologi, især neurologiske symptomer, der har været eksponeret for nukleosid-/nukleotid-analoger *in utero*. Disse fund påvirker ikke de aktuelle nationale anbefalinger vedrørende brug af antiretroviral behandling hos gravide med henblik på at undgå vertikal HIV-overførsel.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener, som kan forårsage alvorlige kliniske tilstande eller forværring af symptomer. Typisk er sådanne reaktioner observeret inden for de første få uger eller måneder efter påbegyndelsen af CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinitis, generaliserede og/eller fokale mycobakterielle infektioner og *pneumocystis jirovecii* pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling påbegyndes efter behov.

Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også rapporteret at forekomme i forbindelse med immunreaktivering. Tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling.

Osteonekrose

Der er rapporteret om tilfælde af osteonekrose hos patienter, der har fremskreden HIV-sygdom og/eller hos patienter som befinder sig i langvarig CART. Ætiologien anses dog for at være multifaktoriel (omfattende anvendelse af kortikosteroider, alkoholforbrug, svær immunosuppression, højere Body Mass Index (BMI)). Patienter, der oplever ømme og smertende led, ledstivhed eller bevægelsesbesvær bør rådes til at søge læge.

Ældre

Tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovirdisoproxil.

Hjælpestoffer

Tenofovir disoproxil "Stada" indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangeleller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Interaktionsstudier er kun udført hos voksne.

På basis af resultaterne af *in vitro*-studier og tenofovirs kendte eliminationsvej er potentialet for CYP450-medierede interaktioner, hvor tenofovir er involveret sammen med andre lægemidler, lav.

Samtidig brug anbefales ikke

Tenofovir disoproxil STADA bør ikke tages samtidigt med andre lægemidler, der indeholder tenofovirdisoproxil eller tenofoviralefenamid.

Tenofovir disoproxil STADA bør ikke tages samtidigt med adefovirdipivoxil.

*Didanosin*

Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin anbefales ikke (se pkt. 4.4 og tabel 1).

*Lægemidler, som udskilles gennem nyrerne*

Da tenofovir primært udskilles gennem nyrerne, kan administration af tenofovirdisoproxil samtidig med lægemidler, der reducerer nyrefunktionen eller konkurrerer om aktiv tubulær secernering via transportproteinerne hOAT 1, hOAT 3 eller MRP 4 (f.eks. cidofovir), øge serumkoncentrationerne af tenofovir og/eller de samtidigt administrerede lægemidler.

Brug af tenofovirdisoproxil bør undgås ved samtidig eller nylig brug af et nefrotoksisk lægemiddel. Eksempler herpå omfatter, men er ikke begrænsede til, aminoglykosider, amphotericin B, foscarnet, ganciclovir, pentamidin, vancomycin, cidofovir eller interleukin-2 (se pkt. 4.4).

Da tacrolimus kan påvirke nyrefunktionen, anbefales tæt monitorering, når det administreres samtidigt med tenofovirdisoproxil.

Andre interaktioner

Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler ses i tabel 1 nedenfor (stigning er angivet som "↑", fald som "↓", ingen ændring som "↔", to gange dagligt som "b.i.d.", en gang dagligt som "q.d.").

**Tabel 1: Interaktioner mellem tenofovirdisoproxil og andre lægemidler**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
| **Lægemiddel iht. terapeutisk område**  **(dosis i mg)** | **Virkning på medicinindhold**  **Gennemsnitlig ændring (%) i AUC, Cmax, Cmin** | | **Anbefaling vedr. samtidig administration af 245 mg tenofovirdisoproxil** | |
| ***ANTIINFEKTIVA*** | | | | |
| **Antiretrovirale lægemidler** | | | | |
| **Proteasehæmmere** | | | | |
| Atazanavir/Ritonavir  (300 q.d./100 q.d) | Atazanavir:  AUC: ↓ 25%  Cmax: ↓ 28%  Cmin: ↓ 26%  Tenofovir:  AUC: ↑ 37%  Cmax: ↑ 34%  Cmin: ↑ 29% | | Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). | |
| Lopinavir/Ritonavir  (400 b.i.d./100 b.i.d) | Lopinavir/ritonavir:  Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for lopinavir/ritonavir.  Tenofovir:  AUC: ↑ 32%  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 51% | | Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). | |
| Darunavir/Ritonavir  (300/100 b.i.d) | Darunavir:  Ingen signifikant virkning på de farmakokinetiske parametre for darunavir/ritonavir.  Tenofovir:  AUC: ↑ 22%  Cmin: ↑ 37% | | Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den forøgede tenofovir-eksponering kan forstærke effekten af bivirkninger ved tenofovir, herunder nyresygdomme. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). | |
| **NRTIer** | | | | |
| Didanosine | | Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin resulterer i en 40-60% stigning i systemisk eksponering for didanosin | | Samtidig indgivelse af tenofovirdisoproxil og didanosin kan ikke anbefales (se pkt. 4.4).  Øget systemisk eksponering for didanosin kan øge risikoen for didanosinrelaterede bivirkninger. Der er rapporteret sjældne  tilfælde af pancreatitis og laktatacidose, og nogle af disse tilfælde var letale.  Samtidig administration af tenofovirdisoproxil og didanosin ved en dosis på 400 mg dagligt er blevet sat i forbindelse med en signifikant reduktion af CD4-celletallet, muligvis på grund af en intracellulær interaktion, der forhøjer niveauet af phosphoryleret (dvs. aktiv) didanosin. En reduceret dosis på 250 mg didanosin administreret samtidig med tenofovirdisoproxil er blevet sat i forbindelse med rapporter om en høj  forekomst af manglende virologisk virkning af flere testede kombinationer til  behandling af HIV 1-infektion. |
| Adefovir-dipivoxil | | AUC: ↔  Cmax: ↔ | | Tenofovirdisoproxil bør ikke administreres samtidig med adefovirdipivoxil (se pkt. 4.4). |
| Entecavir | | AUC: ↔  Cmax: ↔ | | Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med entecavir. |
| **Antivirale midler mod hepatitis C-virus** | | | | |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Atazanavir/ritonavir (300 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)1 | | Ledipasvir:  AUC: ↑ 96%  Cmax: ↑ 68%  Cmin: ↑ 118%  Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 42%  Atazanavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 63%  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 45%  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 47%  Cmin: ↑ 47% | | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir (90 mg/400 mg q.d.) + Darunavir/ritonavir (800 mg q.d./100 mg q.d.) + Emtricitabin/ tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.)1 | | Ledipasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Sofosbuvir:  AUC: ↓ 27%  Cmax: ↓ 37%  GS-3310072  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Darunavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔ | | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, ledipasvir/sofosbuvir og darunavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med ledipasvir/sofosbuvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt. |
|  | | Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 48%  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 50%  Cmax: ↑ 64%  Cmin: ↑ 59% | | Hvis der ikke er andre alternativer, skal kombinationen anvendes med forsigtighed og hyppig monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) +  Efavirenz/emtricitabin/  tenofovirdisoproxil  (600 mg/200 mg/245 mg q.d.) | | Ledipasvir:  AUC: ↓ 34 %  Cmax: ↓ 34 %  Cmin: ↓ 34 %  Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-3310072:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Efavirenz:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 98 %  Cmax: ↑ 79 %  Cmin: ↑ 163 % | | Anbefaling for dosisjustering foreligger ikke. Den forøgede tenofovir-eksponering kan medføre forstærkede bivirkninger af tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Nyrefunktionen skal monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Ledipasvir/sofosbuvir  (90 mg/400 mg q.d.) + Dolutegravir (50 mg q.d.) + Emtricitabin/tenofovirdisoproxil (200 mg/245 mg q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-331007**2**  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Ledipasvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Dolutegravir  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↑ 65 %  Cmax: ↑ 61 %  Cmin: ↑ 115 % | | Der er ingen anbefalet dosisjustering. Den  forøgede tenofovir-eksponering kan  forstærke effekten af bivirkninger ved  tenofovirdisoproxil, herunder  nyresygdomme. Nyrefunktionen skal  monitoreres tæt (se pkt. 4.4). |
| Sofosbuvir/velpatasvir  (400 mg/100 mg q.d.) +  Atazanavir/ritonavir  (300 mg q.d./100 mg q.d.) +  Emtricitabin/tenofovir-  disoproxil (200 mg/245 mg  q.d.) | | Sofosbuvir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  GS-331007**2**:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 42 %  Velpatasvir:  AUC: ↑ 142 %  Cmax: ↑ 55 %  Cmin: ↑ 301 %  Atazanavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 39 %  Ritonavir:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↑ 29 %  Emtricitabin:  AUC: ↔  Cmax: ↔  Cmin: ↔  Tenofovir:  AUC: ↔  Cmax: ↑ 55 %  Cmin: ↑ 39 % | | Øget plasmakoncentration af tenofovir som følge af samtidig administration af tenofovirdisoproxil, sofosbuvir/velpatasvir og atazanavir/ritonavir kan øge risikoen for bivirkninger relaterede til tenofovirdisoproxil, herunder nyrerelaterede bivirkninger. Sikkerheden af tenofovirdisoproxil sammen med sofosbuvir/velpatasvir og en farmakokinetisk booster (f.eks. ritonavir eller cobicistat) er ikke klarlagt.  Kombinationen skal anvendes med  forsigtighed og hyppig monitorering af  nyrefunktionen (se pkt. 4.4). |

1 Data genereret ved samtidig dosering af ledipasvir/sofosbuvir. Forskudt administration (12 timers mellemrum) gav tilsvarende resultater.

2 Den primære cirkulerende sofosbuvirmetabolit.

3 Studiet blev udført med yderligere voxilaprevir 100 mg for at opnå de forventede voxilaprevir-eksponeringer hos HCV-inficerede patienter.

Studier, der blev udført med andre lægemidler

Der var ingen klinisk signifikante farmakokinetiske interaktioner, når tenofovirdisoproxil blev administreret sammen med emtricitabin, lamivudin, indinavir, efavirenz, nelfinavir, saquinavir (ritonavir-boostet), methadon, ribavirin, rifampicin, tacrolimus eller hormonantikonceptionsmidlet norgestimat/ethinylestradiol.

Tenofovirdisoproxil skal tages sammen med mad, da mad forbedrer tenofovirs biotilgængelighed (se pkt. 5.2).

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

En stor mængde data fra gravide kvinder (mere end 1.000 graviditetsudfald) indikerer ingen misdannelser eller føtal/neonatal toksicitet i forbindelse med tenofovirdisoproxil. Dyreforsøg indikerer ikke reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3). Hvis det er indiceret, kan anvendelse af tenofovirdisoproxil overvejes under graviditet.

I litteraturen er eksponering for tenofovirdisoproxil i graviditetens tredje trimester blevet påvist at reducere risikoen for transmission af HBV fra moder til barn, hvis tenofovirdisoproxil gives til mødre i tillæg til hepatitis-B immunglobulin og hepatitis-B vaccine til spædbørn.

I tre kontrollerede kliniske forsøg fik i alt 327 gravide kvinder med kronisk HBV-infektion

administreret tenofovirdisoproxil (245 mg) en gang dagligt fra graviditetsuge 28 til 32 frem til 1-2 måneder efter fødslen. Kvinderne og deres spædbørn blev fulgt i op til 12 måneder efter fødslen. Der er ikke fremkommet nogen sikkerhedssignaler fra disse data.

Amning

Hvis den nyfødte behandles tilstrækkeligt for forebyggelse af hepatitis B ved fødslen, kan en mor med hepatitis B generelt amme sit spædbarn.

Tenofovir udskilles i human mælk i meget lave mængder og eksponering af spædbørn gennem modermælk anses som ubetydelig. Selvom langtidsdataene er begrænsede, er der ikke rapporteret nogen bivirkninger hos ammede spædbørn, og HBV-inficerede mødre, der tager tenofovirdisoproxil kan amme.

For at undgå overførsel af HIV til spædbørn anbefales det generelt, at HIV-inficerede kvinder undlader at amme deres spædbørn.

Fertilitet

Der er begrænsede kliniske data hvad angår virkningen af tenofovirdisoproxil på fertilitet. Dyreforsøg indikerer ingen skadelige virkninger af tenofovirdisoproxil på fertiliteten.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Der er ikke foretaget studier af virkningen på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienter bør dog underrettes om, at svimmelhed er blevet indberettet som en bivirkning under behandling med tenofovirdisoproxil.

**4.8 Bivirkninger**

Resumé af sikkerhedsprofil

*HIV 1 og hepatitis B:* Hos patienter, der behandles med tenoforvirdisoproxil, er der rapporteret sjældne tilfælde af nedsat nyrefunktion, nyresvigt og ikke almindeligt forekommende hændelser af proksimal renal tubulopati (herunder Fanconis syndrom), som nogle gange kan medføre knogleabnormiteter (i sjældne tilfælde er det rapporteret som medvirkende årsag til frakturer). Nyrefunktionen bør monitoreres hos patienter, som får Tenofovir disoproxil "Stada" (se pkt. 4.4).

*HIV 1*

Ca. 1/3 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil i kombination med andre antiretrovirale midler. Disse bivirkninger er som regel milde til moderate gastrointestinale symptomer. Ca. 1 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede voksne patienter ophørte med behandlingen på grund af gastrointestinale symptomer.

*Hepatitis B*

Ca. 1/4 af patienterne kan forventes at få bivirkninger i forbindelse med behandling med tenofovirdisoproxil; de fleste af dem er milde. I kliniske studier med HBV-inficerede patienter, var den hyppigst forekommende bivirkning med tenofovirdisoproxil kvalme (5,4 %).

Der er rapporteret akut hepatitis-eksacerbationer, både under behandling og efter seponering af hepatitis B-behandling (se pkt. 4.4).

Resumé af bivirkninger i tabelform

Vurderingen af bivirkninger ved tenofovirdisoproxil er baseret på sikkerhedsdata fra kliniske studier og erfaringer efter markedsføring. Alle bivirkninger vises i tabel 2.

*Kliniske studier, HIV 1*

Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med HIV 1-inficerede patienter er baseret på erfaringer fra to studier, hvor 653 behandlingserfarne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 443) eller placebo (n = 210) i kombination med andre antiretrovirale lægemidler i 24 uger, og ligeledes fra et dobbeltblindt, sammenlignende, kontrolleret studie, hvor 600 behandlingsnaive patienter fik behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil (n = 299) eller stavudin (n = 301) i kombination med lamivudin og efavirenz i 144 uger.

*Kliniske studier, hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger med data fra kliniske studier med HBV- patienter er primært baseret på erfaringer fra to dobbeltblinde, sammenlignende, kontrollerede studier, hvor 641 voksne patienter med kronisk hepatitis B og kompenseret leversygdom blev behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil daglig (n = 426) eller 10 mg adefovirdipivoxil daglig

(n = 215) i 48 uger. De bivirkninger, der blev observeret ved fortsat behandling i 384 uger, var i overensstemmelse med sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil. Efter en indledende reduktion på ca. -4,9 ml/min (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -3,9 ml/min/1,73 m2 (ved anvendelse af *modification of diet in renal disease* [MDRD]-ligningen) efter de første 4 ugers behandling var hastigheden af den årlige reduktion af nyrefunktionen efter *baseline*, der blev rapporteret hos patienter behandlet med tenofovirdisoproxil, -1,41 ml/min pr. år (ved anvendelse af Cockcroft-Gault-ligningen) henholdsvis -0,74 ml/min/1,73 m2 pr. år (ved anvendelse af MDRD-ligningen).

*Patienter med dekompenseret leversygdom*

Sikkerhedsprofilen for tenofovirdisoproxil hos patienter med dekompenseret leversygdom blev vurderet i et dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie (GS-US-174-0108), hvor voksne patienter fik behandling med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (n = 45) eller entecavir (n = 22) i 48 uger.

I behandlingsarmen med tenofovirdisoproxil afbrød 7 % af patienterne behandlingen på grund af en bivirkning, 9 % af patienterne fik bekræftet forhøjelse i serumkreatinin på ≥ 0,5 mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl til og med uge 48. Der var ingen statistisk signifikante forskelle mellem de kombinerede tenofovirarme og armen med entecavir. Efter 168 uger oplevede 16 % (7/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 4 % (2/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen tolerabilitetssvigt. Tretten procent (6/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 13 % (6/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen havde en bekræftet stigning i serumkreatinin på ≥ 0,5 mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

Ved uge 168 var hyppigheden af dødsfald i denne population af patienter med dekompenseret leversygdom 13 % (6/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 11 % (5/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 14 % (3/22) i entecavir-gruppen. Hyppigheden af hepatocellulært karcinom var 18 % (8/45) i tenofovirdisoproxil-gruppen, 7 % (3/45) i emtricitabin plus tenofovirdisoproxil-gruppen og 9 % (2/22) i entecavir-gruppen.

Forsøgspersoner med en høj CPT-score ved *baseline* havde en større risiko for at udvikle alvorlige uønskede hændelser (se pkt. 4.4).

*Patienter med lamivudin-resistent kronisk hepatitis B*

Der blev ikke identificeret nye bivirkninger af tenofovirdisoproxil i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121), hvor 280 lamivudin-resistente patienter fik tenofovirdisoproxil (n = 141) eller emtricitabin/tenofovirdisoproxil (n = 139) i 240 uger.

Bivirkninger med mistænkt (eller i det mindste en mulig) forbindelse med behandling er anført nedenfor efter systemorganklasse og frekvens. Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først. Frekvenser er defineret som *meget almindelig (≥ 1/10), almindelig (≥ 1/100 til < 1/10), ikke almindelig (≥ 1/1.000 til < 1/100) eller sjælden (≥ 1/10.000 til < 1/1.000).*

**Tabel 2: Resumé af bivirkninger forbundet med tenofovirdisoproxil baseret på erfaringer fra kliniske studier og efter markedsføring**

|  |  |
| --- | --- |
| **Frekvens** | **Tenofovirdisoproxil** |
| *Metabolisme og ernæring* | |
| Meget almindelig | Hypofosfatæmi1 |
| Ikke almindelig | Hypokaliæmia1 |
| Sjælden | Laktatacidose |
| *Nervesystemet* | |
| Meget almindelig | Svimmelhed |
| Almindelig | Hovedpine |
| *Mave-tarm-kanalen* | |
| Meget almindelig | Diarré, opkastning, kvalme |
| Almindelig | Abdominalsmerter, abdominal distension, flatulens |
| Ikke almindelig | Pancreatitis |
| *Lever og galdeveje* | |
| Almindelig | Forhøjede aminotransferase transaminases |
| Sjælden | Steatosis hepatis, hepatitis |
| *Hud og subkutane væv* | |
| Meget almindelig | Udslæt |
| Sjælden | Angioødem |
| *Knogler, led, muskler og bindevæv* | |
| Almindelig | Fald i knoglemineraltæthed3 |
| Ikke almindelig | Rhabdomyolyse1, muskelsvækkelse1 |
| Sjælden | Osteomalaci (manifesterer sig som knoglesmerter og I sjældne tilfælde medvirkende årsag til frakturer)1, 2, myopati1 |
| *Nyrer og urinveje* | |
| Ikke almindelig | Øget kreatinin, proksimal renal tubolopati (herunder Fanconis syndrom) |
| Sjælden | Akut nyresvigt, nyresvigt, akut tubulær nekrose, nefritis (herunder akut interstitiel nefritis) 2, nefrogen diabetes insipidus |
| *Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet* | |
| Meget almindelig | Asteni |
| Almindelig | Træthed |

1 Denne bivirkning kan forekomme som resultat af proksimal renal tubulopati. Den anses ikke som årsagsmæssigt forbundet med tenofovirdisoproxil, hvis denne tilstand ikke er til stede.

2 Denne bivirkning blev identificeret under sikkerhedsovervågningen efter markedsføring, men blev ikke observeret i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier eller i programmet for forlænget adgang til tenofovirdisoproxil. Frekvenskategorien blev estimeret ud fra en statistisk beregning baseret på det totale antal patienter eksponeret for tenofovirdisoproxil i randomiserede, kontrollerede, kliniske studier og i programmet for forlænget adgang (n=7.319).

3 Hyppigheden af denne bivirkning blev estimeret baseret på sikkerhedsdata fra forskellige kliniske studier med TDF hos HBV-inficerede patienter. Se også pkt. 4.4 og 5.1.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

***HIV 1 og hepatitis B:***

*Nedsat nyrefunktion*

Da Tenofovir disoproxil "Stada" kan forårsage nyreskader, anbefales monitorering af nyrefunktionen (se pkt. 4.4 og 4.8 *Resumé af sikkerhedsprofil*). Proksimal renal tubulopati gik generelt væk eller blev bedre efter seponering af tenofovirdisoproxil. Hos nogle patienter gik reduktionen i kreatininclearance imidlertid ikke helt væk, trods seponering af tenofovirdisoproxil. Patienter med risiko for nedsat nyrefunktion (såsom patienter med renale risikofaktorer ved *baseline* eller fremskreden HIV-sygdom eller patienter, der samtidig fik nefrotoksiske lægemidler) har en øget risiko for at opleve en ufuldstændig bedring af nyrefunktionen, trods seponering af tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

*Laktatacidose*

Der er rapporteret tilfælde af laktatacidose med tenofovirdisoproxil alene eller i kombination med andre antiretrovirale midler. Patienter med prædisponerende faktorer, såsom patienter med dekompenseret leversygdom, eller patienter der får samtidige lægemidler, der vides at inducere laktatacidose, har en større risiko for at få svær laktatacidose under behandling med tenofovirdisoproxil, herunder med letal udgang.

***HIV 1:***

*Metaboliske parametre*

Kropsvægt og niveauerne af lipid og glucose i blodet kan stige under antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

*Immunreaktiveringssyndrom*

Hos HIV-inficerede patienter med svær immuninsufficiens kan der ved påbegyndelse af CART opstå en inflammatorisk reaktion på asymptomatiske eller residuale opportunistiske infektioner. Autoimmune lidelser (såsom Graves sygdom og autoimmun hepatitis) er også set; tiden til udbrud er mere variabel og kan være mange måneder efter initiering af behandling (se pkt. 4.4).

*Osteonekrose*

Tilfælde af osteonekrose er rapporteret, specielt hos patienter med generelt anerkendte risikofaktorer, fremskreden HIV-sygdom eller langvarig CART. Hyppigheden er ukendt (se pkt. 4.4).

*Hepatitis B:*

*Hepatitis-eksacerbationer under behandlingen*

I studier med nukleosid-naive patienter forekom der efter behandlingsstart stigninger i ALAT > 10 gange ULN (øvre grænse af normalværdien) og > 2 gange *baseline* hos 2,6 % af de tenofovirdisoproxil-behandlede patienter. ALAT-stigninger forekom med en mediantid fra behandlingsstart på 8 uger. Disse stigninger forsvandt ved fortsat behandling og var i de fleste tilfælde associeret med en reduktion i virusmængden på ≥ 2 log10 kopier/ml, som gik forud for eller faldt sammen med ALAT-stigningen. Der anbefales periodisk monitorering af leverfunktionen under behandling (se pkt. 4.4).

*Hepatitis-eksacerbationer efter seponering af behandling*

Hos HBV-inficerede patienter er der forekommet klinisk og laboratoriemæssig evidens for hepatitis- eksacerbationer efter seponering af HBV-behandling (se pkt. 4.4).

Pædiatrisk population

*HIV 1*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på to randomiserede studier (studie GS-US-104-0321 og studie GS-US-104-0352) med 184 HIV 1-inficerede pædiatriske patienter (i alderen 2 til < 18 år), der blev behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 93) eller placebo/aktiv komparator (n = 91) i kombination med andre antiretrovirale midler i 48 uger (se pkt. 5.1). De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil var overensstemmende med dem, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos HIV 1-inficerede unge var BMD Z-scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovir­disoproxil, lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo. Hos HIV 1-inficerede børn var BMD Z-scores hos forsøgspersoner, der skiftede til tenofovirdisoproxil, lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som bibeholdt deres stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger (se pkt. 4.4 og 5.1).

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %), der blev eksponeret for tenofovirdisoproxil (median tenofovirdisoproxil-eksponering 331 uger), studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger . Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmelse med proksimal renal tubulopati, og 4 af disse seponerede behandlingen tenofovirdisoproxil. Syv patienter havde en estimeret glomerulær filtreringshastighed (GFR) mellem 70 og 90 ml/min/1,73 m2. Blandt dem oplevede 3 patienter en klinisk betydningsfuld reduktion i estimeret GFR, som bedredes efter seponering af tenofovirdisoproxilfumarat.

*Kronisk hepatitis B*

Vurderingen af bivirkninger er baseret på et randomiseret studie (studie GS-US-174-0115) med 106 unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kronisk hepatitis B, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger og et randomiseret studie (studie GS-US-174-0144) med 89 patienter med kronisk hepatitis B (i alderen 2 til < 12 år), der blev behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 60) eller placebo (n = 29) i 48 uger.. De observerede bivirkninger hos pædiatriske patienter, som blev behandlet med tenofovirdisoproxil, svarede til de bivirkninger, der blev observeret i kliniske studier af tenofovirdisoproxil hos voksne (se pkt. 4.8 *Resumé af bivirkninger i tabelform* og 5.1).

Reduktioner i BMD er blevet observeret hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 18 år. BMD Z-scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik tenofovirdisoproxil, var lavere end de scores, der blev observeret hos forsøgspersoner, som fik placebo (se pkt. 4.4 og 5.1).

Andre særlige populationer

*Ældre*

Tenofovirdisoproxil er ikke blevet undersøgt hos patienter over 65 år. Da det er mere sandsynligt, at ældre patienter har nedsat nyrefunktion, skal der udvises forsigtighed ved behandling af ældre patienter med tenofovirdisoproxil (se pkt. 4.4).

*Patienter med nedsat nyrefunktion*

Da tenofovirdisoproxil kan forårsage nyretoksicitet, anbefales tæt monitorering af nyrefunktionen hos voksne patienter med nedsat nyrefunktion, som behandles med Tenofovir disoproxil "Stada" (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2). Anvendelsen af tenofovirdisoproxil anbefales ikke til pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion (se pkt. 4.2 og 4.4)

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Såfremt der forekommer overdosering, skal patienten monitoreres for tegn på toksicitet (se pkt. 4.8 og 5.3), og der skal gives støttende standardbehandling efter behov.

Behandling

Tenofovir kan fjernes ved hæmodialyse; median hæmodialyse-clearance af tenofovir er 134 ml/min. Det vides ikke, om tenofovir kan fjernes ved peritonealdialyse.

**4.10 Udlevering**

BEGR - kun til sygehuse

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antivirale midler til systemisk brug; nukleosid og nukleotid reverse transkriptasehæmmere.

ATC-kode: J 05 AF 07.

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Tenofovirdisoproxilfumarat er fumaratsaltet af et pro-drug af tenofovirdisoproxil. Tenofovirdisoproxil absorberes og omdannes til det aktive stof tenofovir, som er en nukleosidmonophosphat (nukleotid)- analog. Tenofovir omdannes derefter af konstitutivt eksprimerede celleenzymer til den aktive metabolit, tenofovirdiphosphat, en obligat kædeblokker. Tenofovirdiphosphat har en intracellulær halveringstid på 10 timer i aktiverede og 50 timer i hvilende mononukleære celler i perifert blod (*peripheral blood mononuclear cells*, PBMC'er). Tenofovirdiphosphat hæmmer HIV 1-reverse-transkriptase og HBV-polymerase ved direkte bindingskonkurrence med det naturlige deoxyribonukleotidsubstrat og, efter indføjelse i DNA, ved DNA-kædeblokering. Tenofovirdiphosphat er en svag hæmmer af de cellulære polymeraser α, β og γ. Ved koncentrationer på op til 300 μmol/l har tenofovir tilmed ikke vist effekt på syntesen af mitokondrie-DNA eller produktionen af mælkesyre ved *in vitro*-analyser.

*Data vedrørende HIV*

*HIV-antiviral aktivitet in vitro*

Den koncentration af tenofovir, der kræves til 50 % hæmning (EC50) af laboratorie-vildtypestammen HIV 1IIIB, er 1-6 μmol/l ved lymfoide cellelinier og 1,1 μmol/l mod primære HIV 1 subtype B isolater i PBMC'er. Tenofovir er også aktivt mod HIV 1-subtyperne A, C, D, E, F, G og O og mod HIVBaL ved primære monocyt-/makrofagceller. Tenofovir er desuden aktivt *in vitro* mod HIV 2 med en EC50 på 4,9 μmol/l ved MT-4-celler.

*Resistens*

Stammer af HIV 1 med nedsat følsomhed over for tenofovir og en K65R-mutation ved reverse transkriptase er blevet udsøgt *in vitro* og hos nogle patienter (se Klinisk virkning og sikkerhed). Tenofovirdisoproxil bør undgås hos tidligere antiretroviral-behandlede patienter med stammer, som har K65R-mutationen (se pkt. 4.4). Desuden er en K70E-substitution i HIV 1-reverse transkriptase blevet selekteret af tenofovir, hvilket fører til en nedsat følsomhed for tenofovir på lavt niveau.

Kliniske studier med tidligere behandlede patienter har vurderet anti-HIV-aktiviteten af 245 mg tenofovirdisoproxil mod HIV 1-stammer med resistens over for nukleosidhæmmere. Resultaterne indikerer, at patienter, hvis HIV udtrykte 3 eller flere thymidin-analog-forbundne mutationer *(TAMs)*, som omfattede enten M41L- eller L210W-reverse transkriptase-mutation, viste reduceret respons over for behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil.

Klinisk virkning og sikkerhed

Den gavnlige effekt af tenofovirdisoproxil hos tidligere behandlede og behandlingsnaive HIV 1-inficerede voksne er blevet påvist i studier af henholdsvis 48 ugers og 144 ugers varighed.

I studie GS-99-907 blev 550 behandlingserfarne voksne patienter behandlet med placebo eller 245 mg tenofovirdisoproxil i 24 uger. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 427 celler/mm3, den gennemsnitlige HIV 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var

3,4 log10 kopier/ml (78 % af patienterne havde en virusmængde på < 5.000 kopier/ml) og den gennemsnitlige varighed af forudgående HIV-behandling var 5,4 år. Genotypeanalyse ved *baseline* af HIV-isolater fra 253 patienter afslørede, at 94 % af patienterne havde HIV 1-resistensmutationer i forbindelse med nukleosid reverse transkriptasehæmmere, 58 % havde mutationer i forbindelse med proteasehæmmere og 48 % havde mutationer i forbindelse med non-nukleosid reverse transkriptasehæmmere.

Ved uge 24 var den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* i log10 plasmakoncentrationer af HIV 1-rna-niveauer (DAVG24) -0,03 log10 kopier/ml og -0,61 log10 kopier/ml for placebogruppen og 245 mg tenofovirdisoproxil gruppen (p < 0,0001). En statistisk signifikant forskel til gunst for 245 mg tenofovirdisoproxil sås i den tidsvægtede gennemsnitsændring fra *baseline* efter 24 uger (DAVG24) for CD4-celletallet (+13 celler/mm3 for 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* -11 celler/mm3 for placebo, p-værdi = 0,0008). Den antivirale respons over for tenofovirdisoproxil holdt sig i 48 uger (DAVG48 var -0,57 log10 kopier/ml, procentdelen af patienter med HIV 1-rna under 400 eller 50 kopier/ml var henholdsvis 41 % og 18 %). 8 patienter (2 %) behandlet med 245 mg tenofovirdisoproxil udviklede K65R mutationen inden for de første 48 uger.

Den 144-ugers, dobbeltblinde, aktivt kontrollerede fase af studie GS-99-903 vurderede effekten og sikkerheden af 245 mg tenofovirdisoproxil *versus* stavudin ved anvendelse i kombination med lamivudin og efavirenz hos behandlingsnaive HIV 1-inficerede voksne patienter. Det gennemsnitlige CD4-celletal ved *baseline* var 279 celler/mm3, den gennemsnitlige HIV 1-rna-plasmakoncentration ved *baseline* var 4,91 log10 kopier/ml, 19 % af patienterne havde symptomatisk HIV 1-infektion og 18 % havde aids. Patienter blev stratificeret efter HIV 1-rna og CD4-tal ved *baseline*. 43 % af patienterne havde en virusmængde ved *baseline* på > 100.000 kopier/ml og 39 % havde CD4-celletal på < 200 celler/ml.

Ved behandlingsintentionsanalyse (manglende data og skift i antiretroviral behandling (ART) blev betragtet som svigt) var procentdelen af patienter med HIV 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml i uge 48 af behandlingen henholdsvis 80 % og 76 % i 245 mg tenofovirdisoproxil behandlingsarmen, sammenlignet med 84 % og 80 % i stavudin behandlingsarmen. I uge 144 var procentdelen af patienter med HIV 1-rna under 400 kopier/ml og 50 kopier/ml henholdsvis 71 % og 68 % i 245 mg tenofovirdisoproxil-armen sammenlignet med 64 % og 63 % i stavudinarmen.

Den gennemsnitlige ændring fra *baseline* for HIV 1-rna og CD4-tal i uge 48 af behandlingen var næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,09 og -3,09 log10 kopier/ml; +169 og 167 celler/mm3 i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil og stavudin gruppen). I uge 144 af behandlingen forblev den gennemsnitlige ændring fra *baseline* næsten ens i begge behandlingsgrupper (-3,07 og -3,03 log10 kopier/ml; +263 og +283 celler/mm3 i henholdsvis 245 mg tenofovirdisoproxil-gruppen og stavudingruppen). En konsistent respons på behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil sås uden hensyn til HIV 1-rna og CD4-tal ved *baseline*.

K65R-mutationen sås hos en lidt højere procentdel af patienter i tenofovirdisoproxil-gruppen end den aktive kontrolgruppe (2,7 % *versus* 0,7 %). Efavirenz- eller lamivudinresistens opstod enten forud for eller samtidig med udviklingen af K65R i alle tilfælde. 8 patienter i 245 mg tenofovirdisoproxil-armen havde HIV med K65R-mutation, 7 af disse opstod i løbet af de første 48 uger af behandlingen og den sidste i uge 96. Der blev ikke observeret yderligere udvikling af K65R op til uge 144. En patient i armen med tenofovirdisoproxil udviklede K70E-substitutionen i virusset. Fra både genotype- og fænotypeanalyser har der ikke været nogle tegn på andre veje for resistens over for tenofovir.

*Data vedrørende HBV*

*HBV-antiviral aktivitet in vitro*

Tenofovirs antivirale aktivitet *in vitro* over for HBV blev vurderet i cellelinjen HepG2 2.2.15. EC50-værdierne for tenofovir var inden for intervallet 0,14 til 1,5 μmol/l med CC50-værdier (50 % cytotoksisk koncentration) > 100 μmol/l.

*Resistens*

Der er ikke blevet identificeret nogle HBV-mutationer med relation til tenofovirdisoproxil-resistens (se Klinisk virkning og sikkerhed). I cellebaserede assays med HBV-stammer med rtV173L-, rtL180M- og rtM204I/V-mutationer med relation til lamivudin- og telbivudinresistens påvistes en følsomhed over for tenofovir fra 0,7 til 3,4 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtL180M-, rtT184G-, rtS202G/I-, rtM204V- og rtM250V-mutationer med relation til entecavirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 0,6 til 6,9 gange den for vildtypevirus. HBV-stammer med rtA181V- og rtN236T-mutationer med relation til adefovirresistens udviste en følsomhed over for tenofovir fra 2,9 til 10 gange den for vildtypevirus. Virus, som indeholdt rtA181T-mutatationen, forblev følsomme over for tenofovir med EC50-værdier på 1,5 gange den for vildtypevirus.

Klinisk virkning og sikkerhed

Påvisningen af tenofovirdisoproxil gavnlige effekt på kompenseret og dekompenseret sygdom er baseret på virologisk, biokemisk og serologisk respons hos voksne med HBeAg-positiv og HBeAg-negativ kronisk hepatitis B. Behandlede patienter omfattede behandlingsnaive, lamivudinerfarne og adefovirdipivoxilerfarne patienter samt patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. Der er også blevet påvist gavnlig effekt, baseret på histologisk respons hos kompenserede patienter.

*Erfaring hos patienter med kompenseret leversygdom i uge 48 (studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103)*

Resultater gennem 48 uger fra to randomiserede, dobbeltblinde fase 3-studier, som sammenlignede tenofovirdisoproxil med adefovirdipivoxil hos voksne patienter med kompenseret leversygdom, vises i tabel 3 nedenfor. Studie GS-US-174-0103 blev udført med 266 (randomiserede og behandlede) HBeAg-positive patienter, mens studie GS-US-174-0102 blev udført med 375 (randomiserede og behandlede) patienter, som var HBeAg-negative og HBeAb-positive.

I begge disse studier var tenofovirdisoproxil signifikant bedre end adefovirdipivoxil med hensyn til det primære virkningsendepunkt, som var komplet respons (defineret som HBV-DNA-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibrosescore). Behandlingen med 245 mg tenofovirdisoproxil var også forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-DNA < 400 kopier/ml sammenlignet med behandlingen med 10 mg adefovirdipivoxil. Begge behandlinger producerede lignende resultater med hensyn til histologisk respons (defineret som en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibrosescore) ved uge 48 (se tabel 3 nedenfor).

I studie GS-US-174-0103 var der en signifikant større andel af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen, der havde normaliseret ALAT og opnået tab af HBsAg ved uge 48 end i adefovirdipivoxil-gruppen (se tabel 3 nedenfor).

**Tabel 3: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i uge 48**

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie 174-0102**  **(HBeAg-negativ)** | | **Studie 174-0103**  **(HBeAg-positiv)** | |
| Parameter | 245 mg  tenofovir  disoproxil  n = 250 | 10 mg  adefovir  dipivoxil  n = 125 | 245 mg  tenofovir-  disoproxil  n = 176 | 10 mg  adef*ovir*  *dipiv*oxil  n = 90 |
| **Komplet respons** (%)a | 71\* | 49 | 67\* | 12 |
| **Histologi**  Histologisk respons (%)b | 72 | 69 | 74 | 68 |
| **Median HBV-DNA reduktion fra *baseline***c  (log10 kopier/ml) | -4,7\* | -4,0 | -6,4\* | -3,7 |
| **HBV-DNA (%)**  < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) | 93\* | 63 | 76\* | 13 |
| **ALAT (%)**  Normaliseret ALATd | 76 | 77 | 68\* | 54 |
| **Serologi (%)**  Tab af HBeAg/sero-konversion  Tab af HBsAg/sero-konversion | n/a  0/0 | n/a  0/0 | 22/21  3\*/1 | 18/18  0/0 |

\* p-værdi *versus* adefovirdipivoxil < 0,05.

a Komplet respons defineret som HBV-DNA-niveauer < 400 kopier/ml og en forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibrosescore.

b Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 points uden forværring af Knodells fibrosescore.

c Median ændring fra *baseline* HBV-DNA reflekterer blot forskellen mellem *baseline* HBV-DNA og analysens detektionsgrænse (*Limit of detection* - LOD).

d Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

n/a = *not applicable -* ikke relevant.

Tenofovirdisoproxil var forbundet med signifikant større andele af patienter med HBV-DNA, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas Taqman HBV-assayet), sammenlignet med adefovirdipivoxil (studie GS-US-174-0102; 91 %, 56 % henholdsvis studie GS-US-174-0103; 69 %, 9 %).

Behandlingsresponsen med tenofovirdisoproxilvar sammenlignelig hos de nukleosid-behandlede (n = 51) og nukleosid-naive (n = 375) patienter samt hos patienter med normal ALAT (n = 21) og unormal ALAT (n = 405) ved *baseline*, da studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 blev kombineret. Der var 49 ud af de 51 nukleosid-behandlede patienter, der tidligere var blevet behandlet med lamivudin. Der var 73 % af de nukleosid-behandlede og 69 % af de nukleosid-naive patienter, der opnåede fuldkommen respons på behandlingen; 90 % af de nukleosidbehandlede og 88 % af de nukleosidnaive patienter opnåede HBV-DNA-undertrykkelse < 400 kopier/ml. Alle patienter med normal ALAT ved *baseline* og 88 % af patienterne med unormal ALAT ved *baseline* opnåede HBV-DNA-suppresion < 400 kopier/ml.

*Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103*

I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 skiftede patienterne uden behandlings­afbrydelse til *open-label*-behandling med tenofovirdisoproxil efter at have fået dobbeltblind-behandling i 48 uger (enten 245 mg tenofovirdisoproxil eller 10 mg adefovirdipivoxil). I studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 fortsatte henholdsvis 77 % og 61 % af patienterne i studiet til og med uge 384. Ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 blev viral suppression og biokemisk og serologisk respons opretholdt ved fortsat tenofovirdisoproxil-behandling (se tabel 4 og 5 nedenfor).

**Tabel 4: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-negative patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie 174-0102 (HBeAg-negativ)** | | | | | | | | | | | | |
| Parametera | 245 mg tenofovirdisoproxil  n = 250 | | | | | | 10 mg adefovirdipivoxil skift til 245 mg tenofovirdisoproxil  n = 125 | | | | | |
| **Uge** | 96b | 144e | 192g | 240i | 288l | 384o | 96c | 144f | 192h | 240j | 288m | 384p |
| **HBV-DNA (%)**  < 400 kopier/ml  (< 69 IE/ml) | 90 | 87 | 84 | 83 | 80 | 74 | 89 | 88 | 87 | 84 | 84 | 76 |
| **ALAT (%)**  Normaliseret  ALATd | 72 | 73 | 67 | 70 | 68 | 64 | 68 | 70 | 77 | 76 | 74 | 69 |
| **Serologi (%)**  Tab af HBeAg/  sero-konversion  Tab af HBsAg/  sero-konversion | n/a  0/0 | n/a  0/0 | n/a  0/0 | n/a  0/0 | n/a  0/0 | n/a  1/1n | n/a  0/0 | n/a  0/0 | n/a  0/0 | n/a  0/0k | n/a  1/1n | n/a  1/1n |

a Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

b 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

c 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

d Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

e 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

f 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

g 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

h 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

i 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

j 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

k Én patient i denne gruppe blev HBsAg-negativ for første gang ved uge 240-besøget og var stadig i studiet på skæringsdagen for dataindsamling. Forsøgspersonens tab af HBsAg blev endeligt bekræftet ved det efterfølgende besøg.

l 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

m 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

n De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofovirdisoproxil (KM-tenofovirdisoproxil).

o 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

p 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

n/a = *not applicable* - ikke relevant.

**Tabel 5: Virkningsparametre hos kompenserede HBeAg-positive patienter ved uge 96, 144, 192, 240, 288 og 384 *open-label*-behandling**

|  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **Studie 174-0103 (HBeAg-positiv)** | | | | | | | | | | | | |
| Parametera | 245 mg tenofovirdisoproxil  n = 176 | | | | | | 10 mg adefovirdipivoxil 10 mg skift til 245 mg tenofovirdisoproxil  n = 90 | | | | | |
| **Uge** | 96b | 144e | 192h | 240j | 288m | 384o | 96c | 144f | 192i | 240k | 288n | 384p |
| **HBV-DNA (%)**  < 400 kopier/ml  (< 69 IE/ml) | 76 | 72 | 68 | 64 | 61 | 56 | 74 | 714 | 72 | 66 | 65 | 61 |
| **ALAT (%)**  Normaliseret  ALATd | 60 | 55 | 56 | 46 | 47 | 47 | 65 | 61 | 59 | 56 | 57 | 56 |
| **Serologi (%)**  Tab af HBeAg/  sero-konversion  Tab af HBsAg/  sero-konversion | 26/23  5/4 | 29/23  8/6g | 34/25  11/8g | 38/30  11/8l | 37/25  12/8l | 30/20  15/121 | 24/20  6/5 | 33/26  8/7g | 36/30  8/7g | 38/31  10/10l | 40/31  11/10l | 35/24  13/111 |

a Baseret på *Long Term Evaluation* algoritme (LTE-analyse) - Patienter, som afbrød studiet på et vilkårligt tidspunkt før uge 384 pga. et protokoldefineret endepunkt, såvel som dem, der fuldførte uge 384, inkluderes i nævneren.

b 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 48 uger *open-label*.

c 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 48 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

d Populationen, som blev brugt til analyse af ALAT-normalisering, inkluderede kun patienter med ALAT over ULN ved *baseline*.

e 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 96 uger *open-label*.

f 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 96 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

g De viste tal er kumulative procentdele baseret på en Kaplan Meier-analyse, som inkluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofovirdisoproxil (KM-ITT).

h 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 144 uger *open-label*.

i 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 144 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

j 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 192 uger *open-label*.

k 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 192 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

l De viste tal er kumulative procenter baseret på en Kaplan Meier-analyse, som ekskluderer data indsamlet efter tillæg af emtricitabin til *open-label* tenofovirdisoproxil (KM-TDF).

m 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 240 uger *open-label*.

n 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 240 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

o 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af 336 uger *open-label*.

p 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af 336 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

Data for leverbiopsi ved både *baseline* og uge 240 var tilgængelige for 331/489 patienter, som forblev i studierne GS-US-174-0102 og GS-US-174-0103 ved uge 240 (se tabel 6 nedenfor). 95 % (225/237) af patienterne uden cirrose ved *baseline* og 99 % (93/94) af patienterne med cirrose ved *baseline* havde enten ingen ændring eller en bedring af fibrosen (Ishaks fibrosescore). Ud af 94 patienter med cirrose ved *baseline* (Ishaks fibrosescore: 5-6) oplevede 26 % (24) ingen ændring i Ishaks fibrosescore, og 72 % (68) oplevede regression af cirrose ved uge 240 med en reduktion i Ishaks fibrosescore på mindst 2 points.

**Tabel 6: Histologisk respons (%) hos kompenserede HBeAg-negative og HBeAg-positive forsøgspersoner ved uge 240 sammenlignet med *baseline***

|  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Studie 174-0102**  **(HBeAg-negativ)** | | **Studie 174-0103**  **(HBeAg-positiv)** | |
| 245 mg tenofovir disoproxil  n = 250c | 10 mg adefovir dipivoxil skift over til 245 mg tenofovir disoproxil  n = 125d | 245 mg tenofovir disoproxil  n = 176c | 10 mg adefovir dipivoxil skift over til 245 mg tenofovir disoproxil  n = 90d |
| Histologisk respons a, b (%) | 88  [130/148] | 85  [63/74] | 90  [63/70] | 92  [36/39] |

a Populationen, som blev analyseret histologisk, inkluderede kun patienter med tilgængelige data fra leverbiopsi (manglende = ekskluderet) ved uge 240. Respons efter tillæg af emtricitabin er ekskluderet (i alt 17 forsøgspersoner i begge studier).

b Forbedring af Knodells nekroinflammatoriske score på mindst 2 point uden forværring af Knodells fibrosescore.

c 48 uger dobbeltblind tenofovirdisoproxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label*.

d 48 uger dobbeltblind adefovirdipivoxil, efterfulgt af op til 192 uger *open-label* tenofovirdisoproxil.

*Erfaring hos patienter med samtidig HIV-infektion og tidligere erfaring med lamivudin*

I et randomiseret 48-ugers dobbeltblindt, kontrolleret studie af 245 mg tenofovirdisoproxil hos voksne patienter med samtidig infektion med HIV 1 og kronisk hepatitis B, der tidligere blev behandlet med lamivudin (studie ACTG 5127), var de gennemsnitlige serum-HBV-DNA-niveauer ved *baseline* på 9,45 log10 kopier/ml (n = 27) hos de patienter, der var randomiseret til tenofovir-armen. Behandling med 245 mg tenofovirdisoproxil var forbundet med en gennemsnitlig ændring i serum-HBV-DNA fra *baseline* på -5,74 log10 kopier/ml (n = 18) hos de patienter, hvor der fandtes 48-ugers data. Ydermere havde 61 % af patienterne normale ALAT-værdier ved uge 48.

*Erfaring hos patienter med vedvarende viral replikation (studie GS-US-174-0106)*

Virkningen og sikkerheden af 245 mg tenofovirdisoproxil eller 245 mg tenofovirdisoproxil sammen med 200 mg emtricitabin er blevet evalueret i et randomiseret dobbelt-blindt studie (studie GS-US-174-0106) med HBeAg-positive og HBeAg-negative voksne patienter, som havde vedvarende viræmi (HBV-DNA ≥ 1.000 kopier/ml), mens de fik 10 mg adefovirdipivoxil i mere end 24 uger. Ved *baseline* var 57 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil, *versus* 60 % af de patienter, der var randomiseret til behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil, tidligere blevet behandlet med lamivudin. Ved uge 24 var det overordnede resultat, at 66 % (35/53) af patienterne behandlet med tenofovirdisoproxil havde HBV-DNA < 400 kopier/ml (< 69 IE/ml) *versus* 69 % (36/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (p = 0,672). Ydermere havde 55 % (29/53) af patienterne behandlet med tenofovirdisoproxil HBV-DNA, som ikke kunne måles (< 169 kopier/ml [< 29 IE/ml]; kvantificeringsgrænsen for Roche Cobas TaqMan HBV-assayet) *versus* 60 % (31/52) af patienterne behandlet med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (p = 0,504). Sammenligninger mellem behandlingsgrupperne ud over uge 24 er svære at fortolke, da investigatorerne havde muligheden for at intensivere behandlingen til *open-label-*behandling med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil. Langtidsstudier til evaluering af fordele/risici af samtidig behandling med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil hos HBV-monoinficerede patienter er stadig i gang.

*Erfaring hos patienter med dekompenseret leversygdom ved uge 48 (studie GS-US-174-0108)*

Studie GS-US-174-0108 er et randomiseret, dobbeltblindt, aktivt kontrolleret studie, som evaluerer sikkerhed og virkning af tenofovirdisoproxil (n = 45), emtricitabin plus tenofovirdisoproxil (n = 45) og entecavir (n = 22) hos patienter med dekompenseret leversygdom. I behandlingsarmen med tenofovirdisoproxil havde patienterne en gennemsnitlig CPT-score på 7,2, en gennemsnitlig HBV-dna på 5,8 log10 kopier/ml og en gennemsnitlig serum- ALAT på 61 E/l ved *baseline*. 42 % (19/45) af patienterne havde mindst 6 måneders tidligere erfaring med lamivudin, 20 % (9/45) af patienterne havde tidligere erfaring med adefovirdipivoxil, og 9 ud af 45 patienter (20 %) havde lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*. De sammensatte primære sikkerhedsendepunkter var afbrydelse på grund af en bivirkning og en bekræftet forhøjelse af serumkreatinin ≥ 0,5 mg/dl eller bekræftet serumphosphat på < 2 mg/dl.

Hos patienter med CPT-score ≤ 9 opnåede 74 % (29/39) i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 94 % (33/35) i behandlingsgruppen med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil HBV-DNA < 400 kopier/ml efter 48 ugers behandling.

Samlet er de afledte data fra denne studie for begrænsede til at drage definitive konklusioner om sammenligningen mellem emtricitabin plus tenofovirdisoproxil og tenofovirdisoproxil (se tabel 7 nedenunder).

**Tabel 7: Sikkerheds- og virkningsparametre hos dekompenserede patienter ved uge 48**

|  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- |
| **Studie 174-0108** | | | |
| Parameter | 245 mg  tenofovirdisoproxil  (n = 45) | 200 mg emtricitabin/  245 mg  tenofovirdisoproxil  (n = 45) | Entecavir  (0,5 mg eller 1 mg)  n = 22 |
| **Tolerabilitetssvigt (permanent seponering af studiemedicin på grund af en bivirkning, der opstod under behandlingen)**  n (%)a | 3 (7 %) | 2 (4 %) | 2 (9 %) |
| **Bekræftet forhøjelse af serumkreatinin**  **≥ 0,5 mg/dl fra *baseline* eller bekræftet serumphosphat 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 point reduktion i CPT fra *baseline***  n (%) | 7/27 (26 %) | 12/25 (48 %) | 5/12 (42 %) |
| **Gennemsnitlig ændring fra *baseline* in CPT score** | -0,8 | -0,9 | -1,3 |
| **Gennemsnitlig ændring fra *baseline* i MELD score** | -1,8 | -2,3 | -2,6 |

a p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 0,622,

b p-værdi ved sammenligning af de kombinerede tenofovirindeholdende arme *versus* entecavirarmen = 1,000.

*Erfaring ud over 48 uger i studie GS-US-174-0108*

På basis af en analyse af personer, der ikke fuldfører/skifter = svigt, opnåede 50% (21/42) af forsøgspersonerne, som fik tenofovirdisoproxil, 76 % (28/37) af forsøgspersonerne, som fik 75 emtricitabin plus tenofovirdisoproxil, og 52 % (11/21) af forsøgspersonerne, som fik entecavir, HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 168.

Erfaring efter 240 uger hos patienter med lamivudin-resistent HBV (studie GS-US-174-0121)

Virkningen og sikkerheden af 245 mg tenofovirdisoproxil blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindt studie (GS-US-174-0121) hos HBeAg-positive og HBeAg-negative patienter (n = 280) med kompenseret leversygdom, viræmi (HBV-DNA ≥ 1,000 IE/ml) og genotype-evidens for lamivudinresistens (rtM204I/V +/- rtL180M). Kun fem patienter havde mutationer med relation til adefovirresistens ved baseline. 141 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med tenofovirdisoproxil, og 139 voksne forsøgspersoner blev randomiseret til en behandlingsarm med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil. Demografien ved baseline var sammenlignelig for de to behandlingsarme: ved baseline var 52,5% af forsøgspersonerne HBeAg-negative, 47,5% var HBeAg-positive, det gennemsnitlige HBV-DNA -niveau var 6,5 log10 kopier/ml, og det gennemsnitlige ALAT-niveau var 79 E/l.

Efter 240 ugers behandling havde 117 ud af 141 forsøgspersoner (83%), der var randomiseret til tenofovirdisoproxil, HBV-DNA < 400 kopier/ml, og 51 ud af 79 forsøgspersoner (65%) havde normalisering af ALAT. Efter 240 ugers behandling med emtricitabin plus tenofovirdisoproxil havde 115 ud af 139 forsøgspersoner (83%) HBV-DNA < 400 kopier/ml, og 59 ud af 83 forsøgspersoner (71%) havde normalisering af ALAT. Blandt de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofovirdisoproxil, oplevede 16 ud af 65 forsøgspersoner (25%) tab af HBeAg, og 8 ud af 65 forsøgspersoner (12%) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. For de HBeAg-positive forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofovirdisoproxil, oplevede 13 ud af 68 forsøgspersoner (19%) tab af HBeAg, og 7 ud af 68 forsøgspersoner (10%) oplevede anti-HBe-serokonversion til og med uge 240. To forsøgspersoner, der var randomiseret til tenofovirdisoproxil, oplevede HBsAg-tab ved uge 240, men ingen serokonversion til anti-HBs. Fem forsøgspersoner, der var randomiseret til emtricitabin plus tenofovirdisoproxil, oplevede tab af HBsAg, hvoraf 2 ud af de 5 oplevede serokonversion til anti-HBs.

*Klinisk resistens*

426 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 250) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 176) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind tenofovirdisoproxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofovirdisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-studier, udført på alle patienter med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 39), 96 (n = 24), 144 (n = 6), 192 (n = 5), 240 (n = 4), 288 (n = 6) og 384 (n = 2) af tenofovirdisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofovirdisoproxil-resistens.

215 HBeAg-negative (GS-US-174-0102, n = 125) og HBeAg-positive (GS-US-174-0103, n = 90) patienter, der initialt blev randomiseret til behandling med dobbelt-blind adefovirdipivoxil og derefter skiftede til *open-label*-behandling med tenofovirdisoproxil, blev undersøgt for genotype-ændringer i HBV-polymerase i forhold til *baseline*. Genotype-studier, udført på alle patienter med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 16), 96 (n = 5), 144 (n = 1), 192 (n = 2), 240 (n = 1), 288 (n = 1) of 384 (n = 2) af tenofovirdisoproxil-monoterapi viste, at der ikke udvikledes mutationer associeret med tenofovirdisoproxil-resistens.

I studie GS-US-174-0108 fik 45 patienter (herunder 9 patienter med lamivudin- og/eller adefovirdipivoxilresistens-mutationer ved *baseline*) tenofovirdisoproxil i op til 168 uger. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling var tilgængelige for 6/8 patienter med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater. Genotypeanalyse blev udført hos 5 forsøgspersoner i tenoforvirdisoproxil-armen efter uge 48. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med tenofovirdisoproxil-resistens hos nogen forsøgspersoner.

I studie GS-US-174-0121 fik 141 patienter med lamivudinresistens-substitutioner ved baseline tenofovirdisoproxil i op til 240 uger. Kumulativt var der 4 patienter, som oplevede en viræmisk episode (HBV-DNA > 400 kopier/ml) på det sidste tidspunkt på tenofovirdisoproxil. Blandt dem var sekvensdata tilgængelige fra parrede HBV-isolater fra baseline og under behandling for 2 ud af 4 patienter. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0115) fik 52 patienter (herunder 6 patienter med lamivudinresistente mutationer ved baseline) indledningsvist blindet tenofovirdisoproxil i op til 72 uger, og derefter skiftede 51/52 patienter over til open-label tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 48 (n = 6), uge 72 (n = 5), uge 96 (n = 4), uge 144 (n = 2) samt uge 192 (n = 3). 54 patienter (herunder 2 patienter med lamivudinresistente mutationer ved baseline) fik indledningsvist blindet placebobehandling i 72 uger, og 52/54 patienter fik derefter tenofovirdisoproxil (PLB-TDF-gruppen). Genotypeevaluering blev udført for alle patienter i denne gruppe med HBV-DNA > 400 kopier/ml ved uge 96 (n = 17), uge 144 (n = 7) og uge 192 (n = 8). Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater.

I et pædiatrisk studie (GS-US-174-0144) var genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der fik blindet tenofovirdisoproxil, tilgængelige for 9 ud af 10 patienter ved uge 48, som havde plasma-HBV-DNA > 400 kopier/ml. Genotypedata fra parrede HBV-isolater fra *baseline* og under behandling fra patienter, der skiftede til *open-label* tenofovirdisoproxil, fra blindet tenofovirdisoproxil (TDF-TDF-gruppen) eller fra placebo (PLB-TDF-gruppen) efter mindst 48 ugers blindet behandling, var tilgængelig for 12 ud af 16 patienter ved uge 96, for 4 ud af 6 patienter ved uge 144 og for 4 ud af 4 patienter ved uge 192, som havde plasma-HBV-DNA > 400 kopier/ml. Der blev ikke identificeret aminosyresubstitutioner forbundet med resistens over for tenofovirdisoproxil i disse isolater ved ugerne 48, 96, 144 eller 192.

Pædiatrisk population

*HIV-1:* I studie GS-US-104-0321 blev 87 HIV-1-inficerede behandlingserfarne patienter i alderen 12 til < 18 år behandlet med tenofovirdisoproxil (n = 45) eller placebo (n = 42) i kombination med et optimeret baggrundsregime (OBR) i 48 uger. På grund af begrænsninger i studiet blev der ikke vist en gavnlig effekt ved tenofovirdisoproxil sammenlignet med placebo baseret på plasma-HIV-1-RNA-niveauer ved uge 24. Der forventes imidlertid en gavnlig effekt for den unge population baseret på ekstrapolation af data fra voksne og sammenlignende farmakokinetiske data (se pkt. 5.2).

Hos patienter, som fik behandling med tenofovirdisoproxil eller placebo, var den gennemsnitlige BMD Z-score for columna lumbalis ved *baseline* henholdsvis -1,004 og -0,809, og den gennemsnitlige BMD Z-score for hele kroppen ved *baseline* var henholdsvis -0,866 og -0,584. De gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning på den dobbeltblinde fase) var -0,215 og -0,165 i BMD Z-score for columna lumbalis og -0,254 og -0,179 i BMD Z-score for hele kroppen for henholdsvis tenofovirdisoproxil- og placebogrupperne. Den gennemsnitlige hastighed for stigning i BMD var mindre i tenofovirdisoproxil-gruppen sammenlignet med placebogruppen. Ved uge 48 havde seks unge i tenofovirdisoproxilgruppen og én ung i placebogruppen signifikant tab i BMD i columna lumbalis (defineret som > 4% tab). Blandt de 28 patienter, der blev behandlet i 96 uger med tenofovirdisoproxil, ændredes BMD Z-score med -0,341 for columna lumbalis og med -0,458 for hele kroppen.

I studie GS-US-104-0352 blev 97 behandlingserfarne patienter i alderen 2 til < 12 år med stabil, virologisk suppression på stavudin- eller zidovudin-holdige behandlinger randomiseret til enten at erstatte stavudin eller zidovudin med tenofovirdisoproxil (n = 48) eller at fortsætte med den oprindelige behandling (n = 49) i 48 uger. Ved uge 48 havde 83% af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 92% af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin HIV-1-RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml. Forskellen i andelen af patienter, der bibeholdte < 400 kopier/ml ved uge 48 var hovedsageligt påvirket af det højere antal seponeringer i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil. Når manglende data blev ekskluderet, havde 91% af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 94% af patienterne i behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin HIV-1-RNA-koncentrationer på < 400 kopier/ml ved uge 48.

Reduktioner i BMD er blevet rapporteret hos pædiatriske patienter. Hos patienter, der fik behandling med tenofovirdisoproxil, eller stavudin eller zidovudin, var den gennemsnitlige BMD Z-score -1,034 og -0,498 for columna lumbalis og den gennemsnitlige BMD Z-score var henholdsvis -0,471 og -0,386 ved *baseline* for hele kroppen. Gennemsnitlige ændringer ved uge 48 (afslutning af den randomiserede fase) var 0,032 og 0,087 i BMD Z-scoren for columna lumbalis og -0,184 og -0,027 i BMD Z-scoren for hele kroppen for henholdsvis gruppen med tenofovirdisoproxil og gruppen med stavudin eller zidovudin. Den gennemsnitlige hastighed for knogleøgning i columna lumbalis ved uge 48 var sammenlignelig mellem behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Knogleøgning for hele kroppen var mindre i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil sammenlignet med behandlingsgruppen med stavudin eller zidovudin. Én patient behandlet med tenofovirdisoproxil og ingen patienter behandlet med stavudin eller zidovudin havde signifikant (> 4%) BMD-tab i columna lumbalis ved uge 48. BMD Z-scores faldt med -0,012 for columna lumbalis og med -0,338 for hele kroppen hos de 64 patienter, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil i 96 uger. BMD Z-score blev ikke justeret for højde og vægt.

I studie GS-US-104-0352 seponerede 8 ud af 89 pædiatriske patienter (9,0 %) eksponeret for tenofovirdisoproxil studiemedicinen på grund af nyrebivirkninger. Fem forsøgsdeltagere (5,6 %) havde laboratoriefund, der var klinisk overensstemmende med proximal renal tubulopati og 4 af disse seponerede behandlingen med tenofovirdisopoxil (median eksponering for tenofovirdisoproxil 331 uger).

*Kronisk hepatitis B:* I studie GS-US-174-0115 blev 106 HBeAg-negative og HBeAg-positive patienter i alderen 12 til < 18 år med kronisk HBV-infektion [HBV-DNA ≥ 105 kopier/ml, forhøjet serum-ALAT (≥ 2 x ULN) eller en anamnese med forhøjede serum-ALAT-niveauer i løbet af de seneste 24 måneder] behandlet med tenofovirdisoproxil 245 mg (n = 52) eller placebo (n = 54) i 72 uger. Patienterne skulle være behandlingsnaive med hensyn til tenofovirdisoproxil, men kunne have fået interferon-baserede regimer (> 6 måneder før screening) eller anden anti-HBV nukleosid/nukleotid-behandling (> 16 uger før screening), der ikke indeholdt tenofovirdisoproxil. Ved uge 72 havde i alt 88% (46/52) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 0% (0/54) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml. 74% (26/35) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 72, sammenlignet med 31% (13/42) i placebogruppen. Behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil var sammenligneligt hos nukleos(t)id-naive (n = 20) og nukleos(t)idbehandlede (n = 32) patienter, herunder lamivudin-resistente patienter (n = 6). 95% af de nukleos(t)id-naive patienter, 84% af de nukleos(t)idbehandlede patienter og 83% af de lamivudin-resistente patienter opnåede HBV-dna < 400 kopier/ml ved uge 72. 31 ud af de 32 nukleos(t)idbehandlede patienter havde tidligere erfaring med lamivudin. Ved uge 72 havde 96% (27/28) af de immunaktive patienter (HBV-DNA ≥ 105 kopier/ml, serum-ALAT > 1,5 x ULN) i gruppen, der blev behandlet med tenofovirdisoproxil, og 0% (0/32) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml. 75% (21/28) af de immunaktive patienter i tenofovirdisoproxil-gruppen havde normal ALAT ved uge 72, sammenlignet med 34% (11/32) i placebogruppen.

Efter 72 uger med blindet randomiseret behandling kunne hver patient skifte til open-label-behandling med tenofovirdisoproxilfumarat op til uge 192. Efter uge 72 blev virologisk suppression opretholdt hos de patienter, som fik dobbeltblindet tenofovirdisoproxilfumarat efterfulgt af open-label tenofovirdisoproxilfumarat (TDF-TDF-gruppen): 86,5% (45/52) af patienterne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 192. Blandt de patienter, som fik placebo i den dobbeltblinde periode, steg andelen af patienter med HBV-DNA < 400 kopier/ml skarpt efter påbegyndelse af behandling med open-label TDF (PLB-TDF-gruppen): 74,1% (40/54) af patienterne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af patienter med ALATnormalisering ved uge 192 i TDF-TDF-gruppen var 75,8% (25/33) blandt de patienter, som var HBeAg-positive ved baseline, og 100,0% (2 af 2 patienter) blandt dem, der var HBeAg-negative ved baseline. Sammenlignelige procentdele af patienterne i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 37,5% og 41,7%) oplevede serokonversion til anti-HBe indtil uge 192. Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0115 er opsummeret i tabel 8:

**Tabel 8: Vurdering af knoglemineraltæthed ved baseline, uge 72 og uge 192**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | Baseline | | Uge 72 | | Uge 192 | |
| TDF-TDF | PLB-TDF | TDF-TDF | PLB-TDF | TDF-TDF | PLB-TDF |
| Gennemsnitlig (SD) BMD Z-scorea for columna lumbalis | -0,42  (0,762) | -0,26  (0,806) | -0,49  (0,852) | -0,23  (0,893) | -0,37  (0,946) | -0,44  (0,920) |
| Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-scorea for columna lumbalis fra baseline | n/a | n/a | -0,06  (0,320) | 0,10  (0,378) | 0,02  (0,548) | -0,10  (0,543) |
| Gennemsnitlig (SD) BMD Z-score for hele kroppen | -0,19  (1,110) | -0,23  (0,859) | -0,36  (1,077) | -0,12  (0,916) | -0,38  (0,934) | -0,42  (0,942) |
| Gennemsnitlig (SD) ændring af BMD Z-scorea for hele kroppen fra baseline | n/a | n/a | -0,16  (0,355) | 0,09  (0,349) | -0,16  (0,521) | -0,19  (0,504) |
| Mindst 6% fald i BMD for columna lumbalisb | n/a | n/a | 1,9%  (1 patient) | 0% | 3,8%  (2 patienter) | 3,7%  (2 patienter) |
| Mindst 6% fald i BMD for hele kroppenb | n/a | n/a | 0% | 0% | 0% | 1,9%  (1 patientt) |
| Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis | n/a | n/a | 5,14% | 8,08% | 10,05% | 11,21% |
| Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen | n/a | n/a | 3,07% | 5,39% | 6,09% | 7,22% |

n/a = not applicable - ikke relevant

a BMD Z-score ikke justeret for højde og vægt

b Primært sikkerhedsendepunkt indtil uge 72

I studie GS-US-174-0144 blev 89 HBeAg-negative og -positive patienter i alderen 2 til < 12 år med kronisk hepatitis B behandlet med 6,5 mg/kg tenofovirdisoproxil op til en maksimal dosis på 245 mg (n = 60) eller placebo (n = 29) en gang dagligt i 48 uger. Forsøgspersonerne skulle være tenofovirdisoproxil-naive, have HBV-DNA >105 kopier/ml (~ 4,2 log10 IE/ml) og ALAT >1,5 × den øvre grænse af normalværdien (ULN) ved screening. Ved uge 48 havde 77 % (46 ud af 60) af patienterne i behandlingsgruppen med tenofovirdisoproxil og 7 % (2 ud af 29) af patienterne i placebogruppen HBV-DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml). 66 % (38 ud af 58) af patienterne i gruppen med tenofovirdisoproxil havde normaliseret ALAT ved uge 48, sammenlignet med 15 % (4 ud af 27) i placebogruppen. 25 % (14 ud af 56) af patienterne i tenofovirdisoproxil-gruppen og 24 % (7 ud af 29) af patienterne i placebogruppen opnåede HBeAg-serokonversion ved uge 48.

Behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil var sammenligneligt hos behandlingsnaive og behandlingserfarne forsøgspersoner, hvor 76 % (38/50) behandlingsnaive og 80 % (8/10) behandlingserfarne forsøgspersoner opnåede HBV-DNA <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48.

Behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil var også sammenligneligt hos forsøgspersoner, som var HBeAg-negative sammenlignet med dem, som var HBeAg-positive ved baseline, hvor 77 % (43/56) HBeAg-positive og 75,0 % (3/4) HBeAg-negative forsøgspersoner opnåede HBV-DNA <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48. Fordelingen af HBV-genotyper ved baselinevar sammenlignelig tenofovirdisoproxil- og placebogruppen imellem. Størstedelen af forsøgspersonerne var enten genotype C (43,8 %) eller D (41,6 %) med en lavere og sammenlignelig hyppighed af genotype A og B (begge 6,7 %). Der var kun 1 forsøgsperson, der var randomiseret til tenofovirdisoproxil-gruppen, der var genotype E ved baseline. Generelt var behandlingsresponset med tenofovirdisoproxil sammenligneligt for genotype A, B, C og E [75-100 % af forsøgspersonerne opnåede HBV-DNA <400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 48] med en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (55 %).

Efter mindst 48 ugers blindet, randomiseret behandling kunne hver forsøgsperson skifte til open-labeltenofovirdisoproxil-behandling op til uge 192. Efter uge 48 blev virologisk suppression opretholdt for dem, der fik dobbeltblindet tenofovirdisoproxil efterfulgt af open-labeltenofovirdisoproxil

159

(TDF-TDF-gruppen): 83,3 % (50/60) af forsøgspersonerne i TDF-TDF-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml (69 IE/ml) ved uge 192. Blandt forsøgspersonerne, som fik placebo under den dobbeltblindede periode, steg andelen af forsøgspersoner med HBV-DNA < 400 kopier/ml stejlt efter behandling med open-labelTDF (PLB-TDF-gruppen): 62,1 % (18/29) af forsøgspersonerne i PLB-TDF-gruppen havde HBV-DNA < 400 kopier/ml ved uge 192. Andelen af forsøgspersoner med normaliseret ALAT ved uge 192 i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne var henholdsvis 79,3 % og 59,3 % (baseret på centrallaboratoriekriterier). Lignende procentdele af forsøgspersoner i TDF-TDF- og PLB-TDF-grupperne (henholdsvis 33,9 % og 34,5 %) havde HBeAg-serokonversion til og med uge 192. Ingen forsøgspersoner i nogen af behandlingsgrupperne havde HBsAg-serokonversion ved uge 192. Behandlingsresponsrater med tenofovirdisoproxil ved uge 192 blev opretholdt for alle genotyper A, B og C (80-100 %) i TDF-TDF-gruppen. Ved uge 192 blev der stadig set en lavere responsrate hos forsøgspersoner med genotype D-infektion (77 %), men med en forbedring sammenlignet med resultaterne ved uge 48 (55 %).

Data vedrørende knoglemineraltæthed (BMD) fra studiet GS-US-174-0144 er opsummeret i tabel 9:

**Tabel 9: Vurdering af knoglemineraltæthed ved *baseline*, uge 48 og uge 192**

|  |  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- | --- |
|  | **Baseline** | | **Uge 48** | | **Uge 192** | |
| **TDF** | **PLB** | **TDF-TDF** | **PLB-TDF** | **TDF-TDF** | **PLB-TDF** |
| Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for columna lumbalis | -0,08  (1,044) | -0,31  (1,200) | -0,09  (1,056) | -0,16  (1,213) | -0,20  (1,032) | -0,38  (1,344) |
| Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for columna lumbalis fra baseline | NA | NA | -0,03  (0,464) | 0,23  (0,409) | -0,15  (0,661) | 0,21  (0,812) |
| Gennemsnitlig (SD) BMD Z-resultat for hele kroppen | -0,46  (1,113 | -0,34  (1,468) | -0,57  (0,978) | -0,05  (1,360) | -0,56  (1,082) | -0,31  (1,418) |
| Gennemsnitlig (SD) ændring i BMD Z-resultat for hele kroppen fra baseline | NA | NA | −0,18  (0,514) | 0,26  (0,516) | -0,18  (1,020) | 0,38  (0,934) |
| Kumulativ incidens ≥ 4 % fald i BMD for columna lumbalisa | NA | NA | 18,3 % | 6,9 % | 18,3 % | 6,9 % |
| Kumulativ incidens ≥ 4 % fald i BMD for hele kroppena | NA | NA | 6,7 % | 0 % | 6,7 % | 0 % |
| Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for columna lumbalis | NA | NA | 3.9 % | 7.6 % | 19.2 % | 26.1 % |
| Gennemsnitlig stigning (%) i BMD for hele kroppen | NA | NA | 4.6 % | 8.7 % | 23.7 % | 27.7 % |

NA = Not Applicable – ikke relevant

aIngen yderligere forsøgsperoner havde ≥ 4 % fald I BMD efter uge 484

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Viread i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population med HIV og kronisk hepatitis B (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Tenofovirdisoproxil er et vandopløseligt ester-prodrug, som *in vivo* hurtigt omdannes til tenofovir og formaldehyd.

Tenofovir omdannes intracellulært til tenofovirmonophosphat og til det aktive stof tenofovirdiphosphat.

Absorption

Efter oral indgivelse af tenofovirdisoproxil til HIV-inficerede patienter absorberes tenofovirdisoproxil hurtigt og omdannes til tenofovir. Indgivelse af flere doser af tenofovirdisoproxil sammen med et måltid til HIV-inficerede patienter resulterede i gennemsnitlige værdier (% variationskoefficient) af tenofovir Cmax, AUC og Cmin på henholdsvis 326 (36,6 %) ng/ml, 3.324 (41,2 %) ng·t/ml og 64,4 (39,4 %) ng/ml. Maksimale tenofovirkoncentrationer ses i serum inden for 1 time efter dosering i den fastende tilstand og inden for 2 timer efter indgivelse sammen med mad. Den orale biotilgængelighed af tenofovir fra tenofovirdisoproxil var ca. 25 % hos fastende patienter. Indgivelse af tenofovirdisoproxil sammen med et fedtholdigt måltid forstærkede den orale biotilgængelighed med en forøgelse i tenofovir AUC med ca. 40 % og Cmax med ca. 14 %. Efter den første dosis tenofovirdisoproxil varierede medianværdien Cmax i serum fra 213 til 375 ng/ml hos patienter, der havde indtaget et måltid. Indgivelse af tenofovirdisoproxil sammen med et let måltid havde derimod ingen signifikant indvirkning på tenofovirs farmakokinetik.

Fordeling

Efter intravenøs indgivelse blev steady-state distributionsvolumenet af tenofovir vurderet til at være ca. 800 ml/kg. Efter oral indgivelse af tenofovirdisoproxil fordeles tenofovir til de fleste væv, hvor de højeste koncentrationer forekommer i nyrer, lever og tarmindhold (prækliniske studier).

*In vitro*-proteinbinding af tenofovir til plasma- eller serumprotein var under henholdsvis 0,7 og 7,2 % gennem tenofovirs koncentrationsområde 0,01 til 25 μg/ml.

Biotransformation

*In vitro*-studier har afgjort, at hverken tenofovirdisoproxil eller tenofovir er substrater for CYP450-enzymerne. Hertil kommer, at ved koncentrationer væsentligt højere (ca. 300 gange) end dem, der sås *in vivo*, hæmmede tenofovir ikke *in vitro*-lægemiddel­metabolisering medieret af en hvilken som helst af de vigtige, humane CYP450-isoformer, der er involveret i lægemiddelbiotransformation (CYP3A4, CYP2D6, CYP2C9, CYP2E1 eller CYP1A1/2). Tenofovirdisoproxil i en koncentration på 100 μmol/l havde ingen effekt på nogen af CYP450- isoformerne undtagen CYP1A1/2, hvor der sås en lille (6 %), men statistisk signifikant reduktion i metaboliseringen af CYP1A1/2-substrat. På baggrund af disse data er det usandsynligt, at der skulle forekomme klinisk betydende interaktioner, der involverer tenofovirdisoproxil og lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

Elimination

Tenofovir udskilles primært af nyrerne ved både filtrering og et aktivt tubulært transportsystem, hvor ca. 70-80 % af dosen udskilles uomdannet i urinen efter intravenøs indgivelse. Total clearance er beregnet til at være ca. 230 ml/t/kg (ca. 300 ml/min). Renal clearance er beregnet til at være ca. 160 ml/t/kg (ca. 210 ml/min), hvilket er over den glomerulære filtreringshastighed. Dette angiver, at aktiv tubulær sekretion udgør en vigtig del af eliminationen af tenofovir. Efter oral indgivelse er den terminale halveringstid af tenofovir ca. 12 til 18 timer.

Studier har vist, at tenofovir secerneres aktivt tubulært af human organisk aniontransporter (hOAT) 1 og 3 ind i de proksimale tubulusceller (influx) og ud i urinen (efflux) af det multidrug-resistente protein 4 (MRP 4).

Linearitet/non-linearitet

Tenofovirs farmakokinetik var uafhængig af tenofovirdisoproxil-dosis gennem dosisområdet 75-600 mg og påvirkedes ikke af gentagen dosering på noget som helst dosisniveau.

Alder

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier hos ældre (over 65 år).

Køn

Begrænset materiale om tenofovirs farmakokinetik hos kvinder angiver ingen større kønseffekt.

Etnisk oprindelse

Farmakokinetik er ikke blevet specifikt undersøgt hos forskellige etniske grupper.

Pædiatrisk population

*HIV 1*

Tenofovir steady-state farmakokinetik blev evalueret hos 8 HIV 1-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år) med kropsvægt ≥ 35 kg. Gennemsnitlig (± SD) Cmax og AUCtau er henholdsvis 0,38 ± 0,13 μg/ml og 3,39 ± 1,22 μg·t/ml. Den tenofovir-eksponering, der blev opnået hos unge patienter, som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovir­disoproxil en gang daglig.

*Kronisk hepatitis B:* Steady-state tenofovir-eksponering hos HBV-inficerede unge patienter (i alderen 12 til < 18 år), som fik daglige orale doser på 245 mg tenofovirdisoproxil, svarede til de eksponeringer, der blev opnået hos voksne, som fik 245 mg tenofovirdisoproxil en gang daglig.

Tenofovir-eksponeringen hos HBV-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med en oral, daglig dosis tenofovirdisoproxil på 6,5 mg/kg af kropsvægten (tablet eller granulat) op til en maksimal dosis på 245 mg var sammenlignelig med de eksponeringer, der blev opnået hos HIV 1-inficerede pædiatriske patienter i alderen 2 til < 12 år i behandling med tenofovirdisoproxil 6,5 mg/kg en gang dagligt op til en maksimal dosis tenofovirdisoproxil på 245 mg.

Der er ikke foretaget farmakokinetiske studier med tenofovirdisoproxil 245 mg tabletter hos børn under 12 år eller børn med nedsat nyrefunktion.

Nedsat nyrefunktion

Farmakokinetiske parametre af tenofovir blev bestemt efter administration af en enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil til 40 voksne patienter uden HIV - eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat nyrefunktion defineret i henhold til kreatininclearance (CrCl) ved *baseline* (normal nyrefunktion med CrCl > 80 ml/min; mild nedsat nyrefunktion med CrCl = 50-79 ml/min; moderat nedsat nyrefunktion med CrCl = 30-49 ml/min og svær nedsat nyrefunktion med CrCl = 10-29 ml/min). Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion steg den gennemsnitlige (% variationskoefficient) eksponering af tenofovir fra 2.185 (12 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med CrCl > 80 ml/min til henholdsvis 3.064 (30 %) ng·t/ml, 6.009 (42 %) ng·t/ml og 15.985 (45 %) ng·t/ml hos patienter med mild, moderat og svær nedsat nyrefunktion. Dosisanbefalingerne til patienter med nedsat nyrefunktion, med øget doseringsinterval, forventes at resultere i højere peak- plasmakoncentrationer og lavere Cmin niveauer hos patienter med nedsat nyrefunktion sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion. De kliniske konsekvenser heraf er ukendte.

Hos patienter med nyresygdom i slutstadiet *(End Stage Renal Disease, ESRD)* (CrCl < 10 ml/min), som havde behov for hæmodialyse, steg tenofovirkoncentrationerne mellem dialyser betydeligt over 48 timer, hvilket gav en gennemsnitlig Cmax på 1.032 ng/ml og en gennemsnitlig AUC0-48t på 42.857 ng·t/ml.

Det anbefales, at doseringsintervallet for 245 mg tenofovirdisoproxil modificeres hos voksne patienter med kreatininclearance < 50 ml/min eller hos patienter, som allerede har ESRD og har behov for dialyse (se pkt. 4.2).

Tenofovirs farmakokinetik hos ikke-hæmodialyse-patienter med kreatininclearance < 10 ml/min og hos patienter med ESRD kontrolleret af peritonealdialyse eller andre former for dialyse er ikke blevet undersøgt.

Tenofovirs farmakokinetik hos pædiatriske patienter med nedsat nyrefunktion er ikke undersøgt. Der foreligger ingen data for dosisanbefalinger (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nedsat leverfunktion

En enkelt dosis af 245 mg tenofovirdisoproxil blev indgivet til voksne patienter uden HIV - eller HBV-infektion med forskellige grader af nedsat leverfunktion defineret i henhold til Child-Pugh-Turcotte (CPT) klassifikationen. Der skete ingen betydelig ændring i tenofovirs farmakokinetik hos forsøgspersoner med nedsat leverfunktion, hvilket tyder på, at det ikke er nødvendigt at justere dosis hos disse personer. De gennemsnitlige (% variationskoefficient) tenofovir Cmax- og AUC0-∞-værdier var henholdsvis 223 (34,8 %) ng/ml og 2.050 (50,8 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med normal leverfunktion sammenlignet med 289 (46,0 %) ng/ml og 2.310 (43,5 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med moderat nedsat leverfunktion og 305 (24,8 %) ng/ml og 2.740 (44,0 %) ng·t/ml hos forsøgspersoner med svær nedsat leverfunktion.

Intracellulær farmakokinetik

I ikke-proliferende mononukleære celler i humant perifert blod (PBMC'er) konstateredes det, at tenofovirdiphosphats halveringstid var ca. 50 timer, hvorimod halveringstiden i phytohæmagglutinin-stimulerede PBMC'er var ca. 10 timer.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

De prækliniske studier af sikkerhedsfarmakologi viser ingen særlig risiko for mennesker. Resultater fra toksicitetsstudier efter gentagne doser hos rotter, hunde og aber ved eksponeringsniveauer højere end eller lig med kliniske eksponeringsniveauer og med mulig klinisk relevans omfatter nyre- og knogletoksicitet og et fald i serum-phosphat-koncentrationen. Knogletoksicitet blev diagnosticeret som osteomalaci (aber) og nedsat knoglemineraltæthed (BMD) (rotter og hunde). Knogletoksicitet hos unge voksne rotter og hunde forekom ved eksponeringer ≥ 5 gange eksponeringen hos pædiatriske eller voksne patienter; knogletoksicitet forekom hos unge inficerede aber ved meget høje eksponeringer efter subkutan dosering (≥ 40 gange eksponeringen hos patienter). Fund ved studier med rotter og aber viste, at der var en stofrelateret reduktion i den intestinale absorption af phosphat med potentiel, sekundær reduktion af BMD.

Genotoksicitetsstudier viste positive resultater i *in vitro*-muselymfomanalysen, uklare resultater for en af de stammer, der blev anvendt i Ames-testen, og svagt positive resultater i UDS-testen i primære rottehepatocytter. Resultaterne var imidlertid negative i en *in vivo*-mikronukleusanalyse med museknoglemarv.

Orale karcinogenicitetsstudier hos rotter og mus viste kun en lav forekomst af duodenaltumorer ved en ekstremt høj dosis givet til mus. Disse tumorer har sandsynligvis ingen relevans for mennesker.

Studier af reproduktionstoksicitet udført hos rotter og kaniner viste ingen virkninger hverken på parrings-, fertilitets-, graviditets- eller fosterparametre. Tenofovirdisoproxil reducerede imidlertid afkommets levedygtighed og vægt i peri-postnatale toksicitetsstudier ved doser, der var toksiske for moderen.

Miljørisikovurdering

Det aktive stof tenofovirdisoproxil og dets primære omdannelsesprodukter er persistente i miljøet.

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Tabletkerne

Lactose

Mikrokrystallinsk cellulose 112 (E460)

Stivelse, prægelatineret (majs)

Croscarmellosenatrium

Magnesiumstearat (E470b)

Overtræk

Indigocarmin aluminiumlak (E132)

Titandioxid (E171)

Polyvinylalkohol (E1203)

Macrogol 3350 (E1521)

Talcum (E553b)

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

5 år.

Efter første åbning: 30 dage ved opbevaring under 25 °C.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Højdensitets-polyethylen (HDPE)-tabletbeholder med børnesikret låg af polypropylen (PP) der indeholder 30 filmovertrukne tabletter og en HDPE beholder der indeholder silicagel.

Pakningsstørrelser

30 (1×30) stk. og 90 (3×30) stk. (multipakning)

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Stada Arzneimittel AG

Stadastrasse 2-18

61118 Bad Vilbel

Tyskland

**Repræsentant**STADA Nordic ApS

Marielundvej 46 A

2730 Herlev

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

55659

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

21. december 2016

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

29. november 2024